



Resultados informados por pacientes del ácido hialurónico intraarticular para la osteoartritis de la rodilla: una serie de casos prospectiva y multicéntrica

I. Cucurnia¹ · A. Pudda² · V. Madonna³ · M. Berruto⁴ · S. Zaffagnini¹

Recibido: 30 de septiembre de 2020 / Aceptado: 7 de enero de 2021 © Istituto Ortopedico Rizzoli 2021

Resumen

Fondo En el presente estudio, los pacientes con artrosis (OA) de rodilla sintomática fueron tratados con una única inyección intraarticular de ácido hialurónico (AH) no reticulado de alto peso molecular, altamente concentrado (2%) y asociado con sorbitol (4%). Los objetivos de este estudio fueron (1) evaluar el resultado clínico después de 6 meses, (2) evaluar los resultados clínicos después de 12 meses y (3) evaluar los resultados clínicos según el grado de OA. La hipótesis del estudio fue que una sola inyección intraarticular de este AH asociado con sorbitol conduce a una mejoría clínica significativa dentro de los 6 meses en pacientes con OA de rodilla temprana o moderada.

Materiales y métodos Un total de 77 pacientes se inscribieron en este estudio multicéntrico prospectivo. La puntuación del índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC) se registró al inicio y en los meses 1, 3, 6 y 12 después de la inyección intraarticular. Además, se realizó un análisis estratificado de todos los ítems del WOMAC según el grado de OA para ambos grupos de pacientes, uno con grado de OA bajo (grado I-II según la clasificación de Kellgren-Lawrence) y otro con grado de OA moderado (grado III según la clasificación de Kellgren-Lawrence.) y se evaluaron las diferencias entre grupos.

Resultados Setenta y tres pacientes completaron los 12 meses de seguimiento. El dolor, la rigidez, la limitación funcional y las puntuaciones totales se redujeron significativamente al mes, 3 y 6 meses ($p < 0,05$), pero no a los 12 meses. El análisis estratificado de todas las subpuntuaciones según el grado de OA mostró que el dolor, la limitación funcional y la puntuación total disminuyeron al mes, 3, 6 y 12 meses ($p < 0,05$) en ambos grupos. La rigidez fue el único elemento que disminuyó significativamente a los 1, 3 y 6 meses, pero no a los 12 meses en ambos grupos. Todos los valores de las subpuntuaciones fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes con grado de OA bajo en comparación con el grupo de pacientes con grado de OA moderado. No se reportó ningún evento adverso.

Conclusión A los 6 meses después de una única inyección intraarticular de un HA no reticulado de alto peso molecular asociado con sorbitol, las puntuaciones WOMAC disminuyeron significativamente. Se observaron beneficios clínicos tanto en pacientes con grado de OA bajo como moderado, con mejores resultados en el primer grupo.

Palabras clave Artrosis · Rodilla · Viscosuplementación · Ácido hialurónico · Inyección intraarticular · Resultados informados por el paciente

* I. Cucurnia
ilaria.cucurnia@gmail.com
A. Pudda
alessandropudda@gmail.com
V. Madonna
vmadonna@me.com
M. Berruto
Massimo.Berruto@asst-pini-cto.it

1 II Clínica Ortopédica e Traumatológica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Via Cesare Pupilli 1, 40136 Bologna, Italia
2 Clínica Ortopédica y Traumatológica, Ospedale di Bolzano, 39100 Bolzano, Italia
3 Clínica Ortopédica, Istituto Humanitas Castelli, 24128 Bérgamo, Italia
4 Chirurgia Articolare del Ginocchio, ASST Ospedale Gaetano Pini-CTO, 20122 Milán, Italia

Introducción

En la población adulta, la osteoartritis (OA) es la principal causa de discapacidad y se encuentra entre las principales condiciones que causan limitaciones laborales. Durante los próximos 25 años, se prevé que la cantidad de personas afectadas y el impacto social de la artritis diagnosticada por un médico aumenten en un 40 % en los EE. UU. También se estimó que 242 millones de personas viven con síntomas causados por OA de rodilla o cadera [1].

La OA de la rodilla se debe en parte a una disminución de la viscosidad del líquido sinovial que normalmente actúa como un amortiguador. Una articulación sana se lubrica con 1 a 2 ml de líquido sinovial que contiene 5 a 8 mg de ácido hialurónico (HA). En la rodilla artrítica, sin embargo, el contenido de HA disminuye, reduciendo las propiedades viscoelásticas de la articulación y aumentando la tensión sobre la superficie articular, provocando erosión, espolones óseos y dolor [2]. Balazs y Denlinger fueron los primeros en sugerir el uso de la inyección intraarticular de AH para restaurar las propiedades viscoelásticas y mejorar la funcionalidad, y desde entonces se han introducido en la práctica clínica varios compuestos con diferente peso molecular, preparación de hialuronato de sodio purificado y programas de inyección [3,4].

Las formas menos graves de artrosis de rodilla suelen tratarse con inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (HA). Aunque los metanálisis no han logrado identificar cambios clínicos significativos [5], exámenes más detallados y más recientes revelan que la viscosuplementación da como resultado reducciones del dolor clínicamente importantes [6].

En este estudio prospectivo multicéntrico, los pacientes con OA de rodilla sintomática fueron tratados con una única inyección intraarticular de ácido hialurónico (AH) no reticulado de alto peso molecular, altamente concentrado (2%) y asociado con sorbitol (4%). Los objetivos de este estudio fueron: (1) evaluar los resultados clínicos después de 6 meses, (2) después de 12 meses y (3) evaluar los resultados clínicos según el grado de OA. La hipótesis fue que este tratamiento intraarticular conduce a una mejoría clínica significativa

dentro de los 6 meses en pacientes con grados bajos a moderados de artrosis de rodilla.

Materiales y métodos

Materias de estudio

En el presente estudio participaron tres grupos de diferentes institutos de Italia. Setenta y siete pacientes fueron evaluados e inscritos, de los cuales 73 completaron el seguimiento de 12 meses (Diagrama de flujo Fig. 1). Los criterios de inclusión fueron: (1) pacientes de 40 a 80 años de edad, (2) OA de rodilla unilateral confirmada por rayos X, (3) síntomas persistentes en los últimos 6 meses, (4) que no respondieron a esteroides o no esteroides, medicación antiinflamatoria y (5) ninguna inyección en la rodilla dentro de los 6 meses anteriores a la inclusión. Los criterios de exclusión fueron: (1) pacientes mentalmente incapaces de seguir las instrucciones del estudio, (2) pacientes con artritis reumatoide u otras enfermedades reumáticas, (3) osteonecrosis de rodilla y (4) mujeres embarazadas. La clasificación de Kellgren-Lawrence se utilizó para clasificar el grado de OA en el examen de rayos X [7].

Las características de la cohorte del estudio al inicio del estudio se muestran en la Tabla 1.

Todos los pacientes expresaron su consentimiento para someterse a una inyección intraarticular de SynolisVA® 80/160 de 4 ml y ser evaluados prospectivamente. SynolisVA® 80/160 es un HA de alto peso molecular (2MDa), no reticulado, altamente concentrado (2 %), asociado con sorbitol (4 %) para mejorar el efecto antioxidante.

Diseño del estudio

En este estudio prospectivo multicéntrico, los resultados informados por los pacientes (PROM) se registraron utilizando el índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC) [8]. Las puntuaciones se registraron al inicio y en los meses 1, 3, 6 y 12 después de una única inyección de una asociación específica de HA y sorbitol. Puntuaciones WOMAC

Figura 1 Reclutamiento de pacientes en tres institutos

DIAGRAMA DE FLUJO. Reclutamiento de pacientes en tres Institutos.

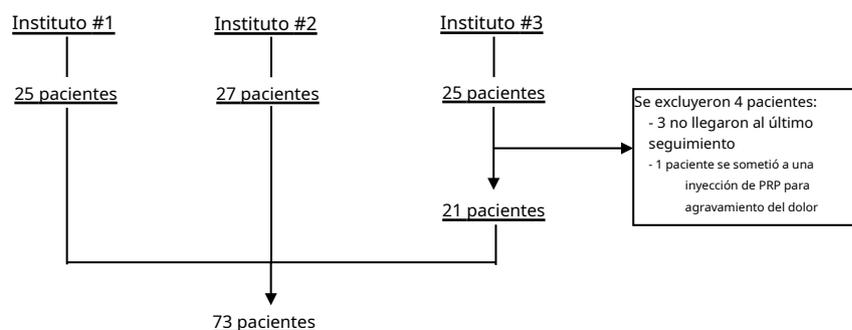


tabla 1 Datos demográficos

| | |
|------------------------|---------------|
| Pacientes (n) | 73 |
| Hombres | 29 |
| Mujer | 44 |
| Edad años, media (DE) | 57,3 (±13) |
| IMC, media (DE) | 24,41 (±3,45) |
| Peso, kg, media | 70,4 (±12,4) |
| Altura, cm, media (DE) | 169,8 (±9,6) |
| Rodilla afectada | |
| Derecha | 39 |
| Izquierda | 34 |
| Kellgren–Lawrence | |
| Grado I | 2 |
| Grado II | 45 |
| Grado III | 26 |
| Grado IV | 0 |

se basan en cinco ítems relacionados con el dolor (subpuntuación: 0–60; 0 = subpuntuación mínima de dolor; 60 = subpuntuación máxima de dolor), dos ítems relacionados con la rigidez (subpuntuación 0–16; 0 = subpuntuación mínima de rigidez; 16 = subpuntuación máxima de rigidez) y 17 ítems relacionados con la actividad física (subpuntuación 0–156; 0 = subpuntuación mínima de actividad física; 156 = subpuntuación máxima de actividad física). Además, se realizó un análisis estratificado según el grado de OA de Kellgren–Lawrence para todos los ítems del WOMAC y se evaluaron las diferencias entre dos grupos (Grupo 1: grado I-II; Grupo 2: grado III).

análisis estadístico

Los elementos se analizaron utilizando *t*-prueba. un valor de *p* < 0,05 se consideró estadísticamente significativo y los datos se representaron como la media ± desviación estándar (DE) de la media. Se utilizó la prueba en el análisis estratificado según el grado de OA. Para todos los análisis se utilizó el software STATA (StataCorp, 1985) SPSS v.19.0.

Resultados

No se reportó ningún evento adverso. Los valores de los artículos se informan en la tabla 2.

Tabla 2 Puntuación WOMAC

| Seguir | Artículos | mínimo | máx. | Significar | Dakota del Sur |
|----------|----------------------|--------|-------|------------|----------------|
| 0 mes | Dolor | 2.0 | 50.0 | 27,6 | 11,5 |
| | Rigidez | 1.0 | 14.0 | 5.1 | 3.0 |
| | Limitación funcional | 18.0 | 156.0 | 77,9 | 30,7 |
| | Puntaje total | 29,0 | 209,0 | 112,5 | 42,1 0,0 |
| 1 mes | Dolor | | 49.0 | 20,1 | 9,9 |
| | Rigidez | 0.0 | 12.0 | 3.7 | 2.4 |
| | Limitación funcional | 0.0 | 137.0 | 62,3 | 29,4 |
| | Puntaje total | 0.0 | 194.0 | 87,4 | 38,2 |
| 3 meses | Dolor | 2.0 | 60.0 | 17,6 | 10,3 |
| | Rigidez | 0.0 | 10.0 | 3.3 | 2.2 |
| | Limitación funcional | 8.0 | 132.0 | 55,9 | 28 |
| | Puntaje total | 13.0 | 185.0 | 77,2 | 36,0 |
| 6 meses | Dolor | 3.0 | 44.0 | 13,9 | 8,7 |
| | Rigidez | 0.0 | 12.0 | 2.9 | 2.1 |
| | Limitación funcional | 5.0 | 120.0 | 46,5 | 27,6 |
| | Puntaje total | 12.0 | 176.0 | 63,3 | 34,6 |
| 12 meses | Dolor | 3.0 | 50.0 | 22,3 | 12,1 |
| | Rigidez | 1.0 | 16.0 | 6.4 | 3.7 |
| | Limitación funcional | 13.0 | 150.0 | 57,2 | 34,1 |
| | Puntaje total | 18.0 | 198.0 | 85,9 | 46,2 |

Puntuaciones WOMAC en 6 meses

El dolor, la rigidez, la limitación funcional y las puntuaciones totales se redujeron en los meses 1, 3 y 6 (*p* < 0,05, Figs. 2, 3, 4 y 5).

Puntuaciones WOMAC a los 12 meses

El dolor, la limitación funcional y las puntuaciones totales fueron más bajas a los 12 meses en comparación con el valor inicial, pero estas disminuciones no fueron significativas (*p* > 0,05). La rigidez fue el único ítem en el que la puntuación aumentó en comparación con el tiempo previo a la inyección.

Puntuaciones WOMAC estratificadas por grado de OA

Se formaron dos grupos de pacientes según el grado de OA: Grupo 1 (G1), compuesto por pacientes con grado I y II (G1 = 47 pacientes; grado I = 2 pacientes; grado II = 45 pacientes); Grupo 2 (G2), integrado por pacientes con grado III (26 pacientes). No se identificó ningún paciente con grado IV.

No se encontraron diferencias en las tendencias entre dos grupos (Figs. 6, 7, 8 y 9). De hecho, en ambos grupos, todos los ítems disminuyeron significativamente en todas las evaluaciones de seguimiento, excepto la rigidez a los 12 meses.

Los valores específicos de todos los elementos en las cuatro evaluaciones de seguimiento se compararon entre los dos grupos (Tabla 3): hubo una diferencia significativa en la puntuación de dolor entre G1 y G2 a los 3 y 6 meses, en la puntuación de rigidez a los 1, 3 y

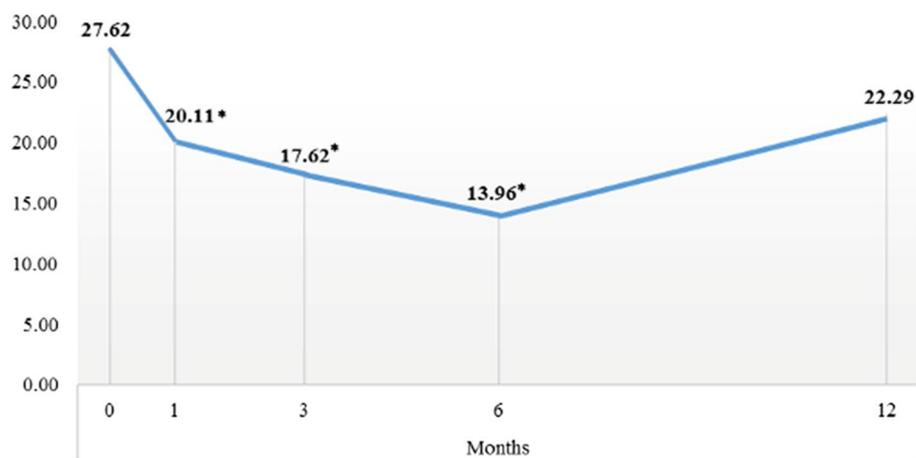
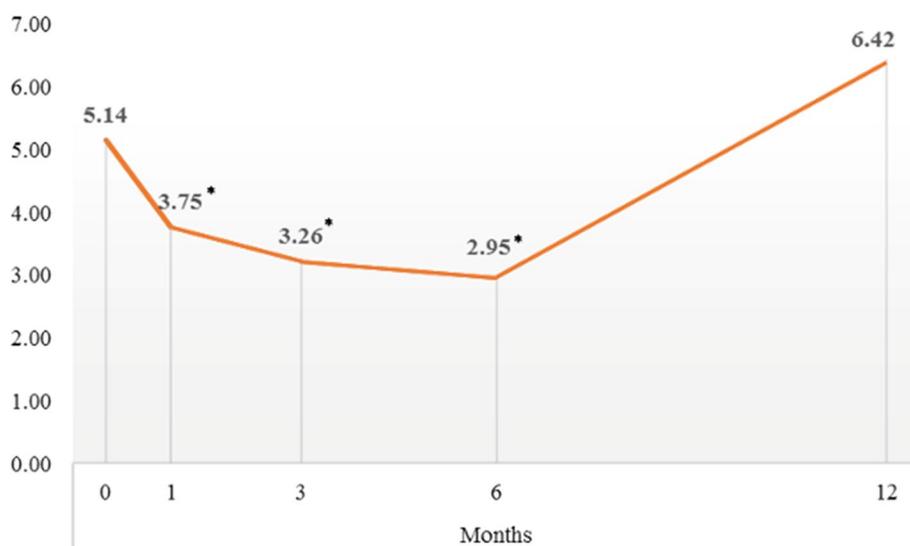
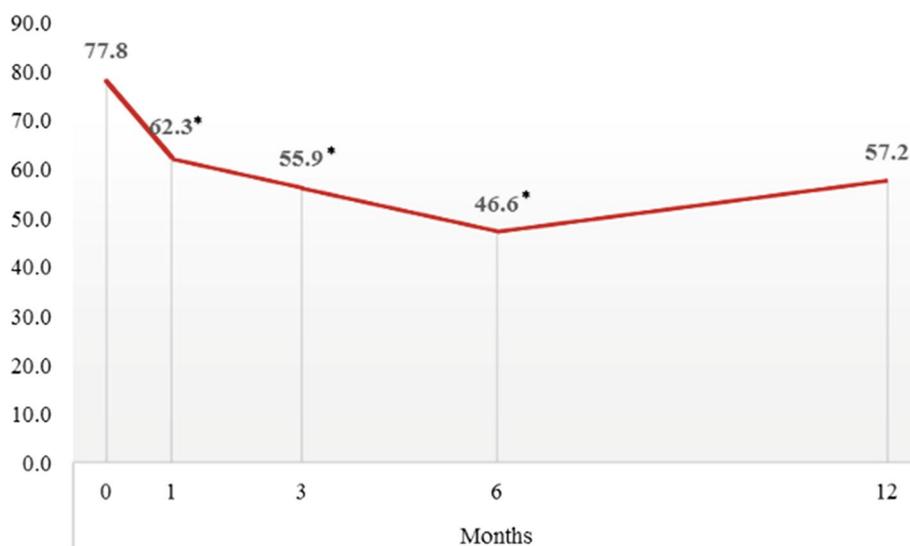
Figura 2 Tendencia del dolor; * $p < 0.05$ Fig. 3 Tendencia de rigidez (principal); * $p < 0.05$ Figura 4 Tendencia de limitación funcional (principal); * $p < 0.05$ 

Figura 5 Tendencia de la puntuación total (principal); **pag*<0.05

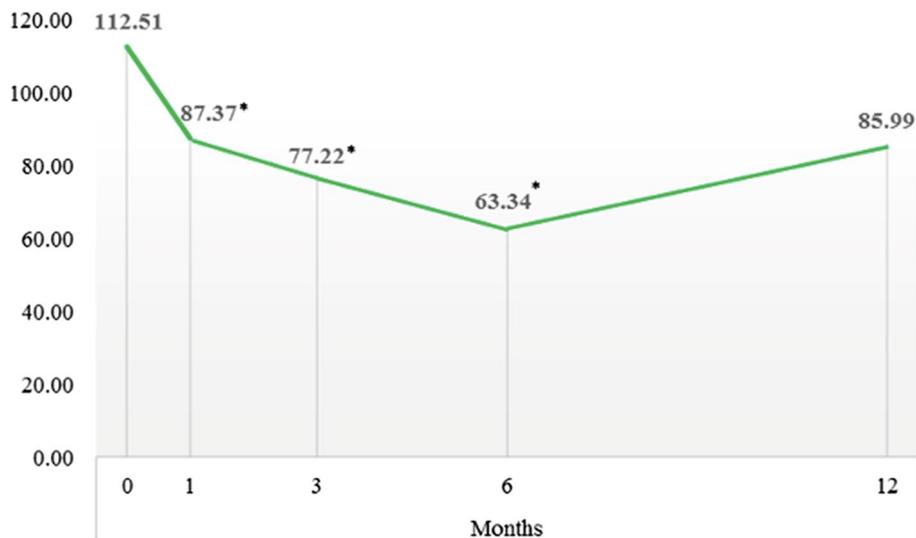


Figura 6 Tendencia de la puntuación del dolor en el Grupo 1 y el Grupo 2; *pag*<0.05

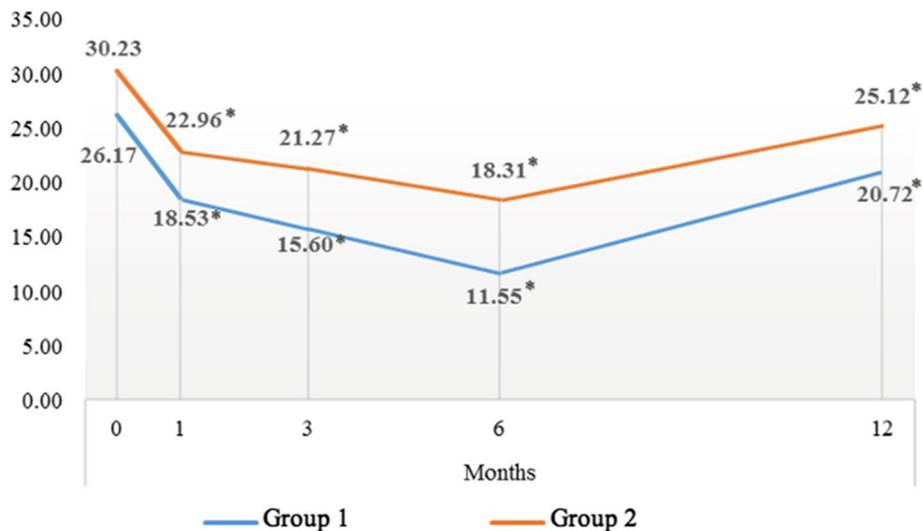


Figura 7 Tendencia de la rigidez de la puntuación en el Grupo 1 y el Grupo 2; *pag*<0.05

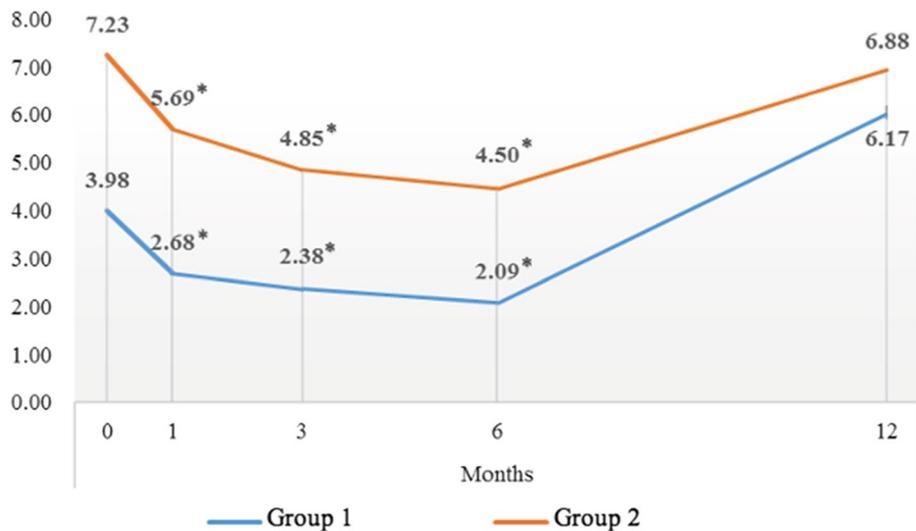


Figura 8 Tendencia de puntaje de limitación funcional en el Grupo 1 y el Grupo 2; $p < 0.05$

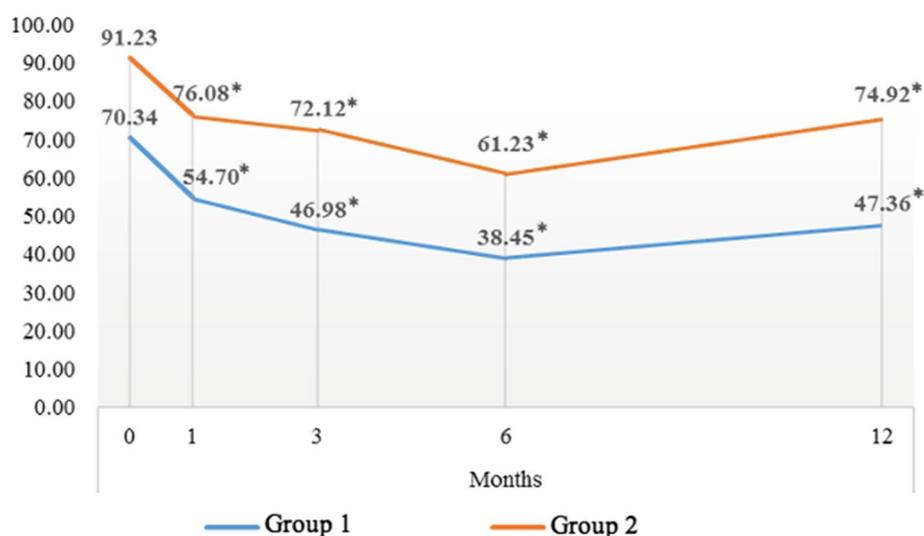
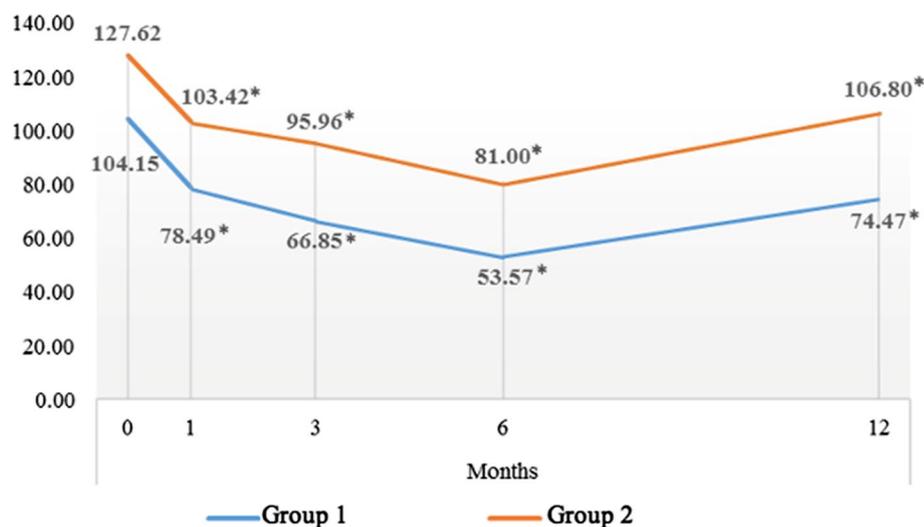


Figura 9 Tendencia de la puntuación de la puntuación total en el Grupo 1 y el Grupo 2; $p < 0.05$



6 meses y en limitación funcional y puntuación total en todas las evaluaciones de seguimiento.

Discusión

El estudio actual es el primero que demostró la eficacia de una sola inyección intraarticular de un ácido hialurónico no reticulado de alto peso molecular asociado con sorbitol. De acuerdo con los resultados, todas las puntuaciones WOMAC disminuyeron significativamente a lo largo del período de estudio de 6 meses. A los 12 meses, las puntuaciones aumentaron en comparación con los niveles de los 6 meses, pero, sin embargo, permanecieron por debajo de los valores de referencia previos a la inyección. Esta mejoría clínica gradual y persistente también se confirmó en el análisis estratificado según el grado de OA. Estos dos elementos demuestran que los beneficios clínicos significativos persisten durante el

Período de 6 meses. Esto se observó tanto en pacientes con OA bajo como en aquellos con OA moderado, con mejores resultados para el primer grupo.

Una revisión reciente sugirió que los efectos de la inyección intraarticular de HA en la reducción del dolor de la artrosis de rodilla probablemente se produzcan en cuatro a ocho semanas y podrían durar hasta veinticuatro semanas [9]. Nuestros hallazgos sugieren que la eficacia de la combinación de HA y sorbitol es significativa y se mantuvo de manera sostenible durante 6 meses. Además, sus efectos demostraron persistir hasta al menos 12 meses. Sin embargo, se encontró que tales efectos eran más sostenibles en el dolor y la función física que en la rigidez, lo cual es consistente con los hallazgos de varios estudios [10,11].

Similar al estudio anterior [12], este estudio también demostró que la inyección intraarticular de HA era segura independientemente de los regímenes de dosificación utilizados. Sin embargo, concluimos que la dosis única mayor es preferible para ser utilizada de forma rutinaria en

Tabla 3 Diferencia entre el Grupo 1 y el Grupo 2

| Seguir | Artículos | Grupo 1 | Grupo 2 | <i>pag</i> |
|----------|--------------------------|---------|---------|------------|
| 1 mes | Dolor | 18.53 | 22,96 | 0,06 |
| | Rigidez | 2.68 | 5,69 | 0,00* |
| | Limitaciones funcionales | 54.70 | 76.08 | 0.00* |
| | Puntaje total | 78.49 | 103.42 | 0.00* |
| 3 meses | Dolor | 15.60 | 21,27 | 0,02* |
| | Rigidez | 2.38 | 4,85 | 0,00* |
| | Limitaciones funcionales | 46.98 | 72,12 | 0,00* |
| | Puntaje total | 66.85 | 95,96 | 0,00* |
| 6 meses | Dolor | 11.55 | 18,31 | 0,00* |
| | Rigidez | 2.09 | 4,50 | 0,00* |
| | Limitaciones funcionales | 38.45 | 61,23 | 0,00* |
| | Puntaje total | 53.57 | 81,00 | 0,00* |
| 12 meses | Dolor | 20.72 | 25,12 | 0,16 |
| | Rigidez | 6.17 | 6,88 | 0,38 |
| | Limitaciones funcionales | 47.36 | 74,92 | 0,00* |
| | Puntaje total | 74.47 | 106.80 | 0.01* |

**pag*<0.05

el futuro, ya que generalmente es más conveniente y aceptable para los pacientes [13,14]. Además, reduce potencialmente los riesgos de complicaciones en el lugar de la inyección, la ansiedad o el miedo del paciente al procedimiento y el recargo hospitalario.

Al agregar la evidencia en revisiones sistemáticas, metanálisis, metanálisis en red y guías, comienza a surgir un mensaje, pero sigue siendo difícil de comprender por completo debido a los resultados contradictorios y la calidad metodológica deficiente de los ensayos clínicos [15]. Un examen cuidadoso de los artículos publicados más recientemente sugiere que la viscosuplementación es una opción segura con una reducción clínicamente importante del dolor, especialmente en pacientes más jóvenes con artrosis de rodilla cuando se usa en formulaciones con pesos moleculares más altos o entrecruzamiento de HA.

Aquí, podemos afirmar que los pacientes informaron una mejor condición clínica a los 12 meses en comparación con la línea de base, a pesar de que esos valores no alcanzaron significación estadística en el análisis de cohortes.

La única excepción fue la rigidez: este ítem, de hecho, empeoró a los 12 meses. Este resultado podría ser consecuencia del aumento progresivo de la movilidad debido a la reducción del dolor y la limitación física durante los meses previos.

En consonancia con las directrices recientes de las sociedades internacionales [9–11], nuestro estudio confirma la validez del tratamiento con HA inyectable en pacientes afectados de OA de rodilla, en particular, durante las primeras etapas de esta patología.

Es interesante recalcar que se administró una sola inyección, lo que mejoró el cumplimiento del paciente y redujo el riesgo de infección.

Otro resultado positivo fue la ausencia de efectos adversos.

Conclusión

El ácido hialurónico de alto peso molecular, no reticulado y altamente concentrado (2%) asociado con sorbitol (4%) es una opción válida y segura para el tratamiento de la OA de rodilla. Los autores recomiendan esta asociación en la etapa inicial, con grados bajos a moderados de OA. Los pacientes informaron una mejoría clínica significativa desde el primer mes, y este resultado persistió durante al menos 6 meses.

Cumplimiento de normas éticas

Conflicto de intereses Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés con respecto a la publicación de este artículo.

Referencias

- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK et al (2008) Estimaciones de la prevalencia de la artritis y otras afecciones reumáticas en los Estados Unidos. Parte I. *Arthritis Rheum* 58(1):15–25
- Madden CC, Putukian M, McCarty EC, Young CC (2010) Medicina deportiva de Netter. En: Mayo clin proc., vol 85. Saunders, Filadelfia, p 69
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE (2015) Efectividad comparativa de las intervenciones farmacológicas para la osteoartritis de rodilla: una revisión sistemática y un metanálisis en red. *Ann Intern Med* 162: 46–54
- Cyphert JM, Trempus CS, Garantziotis S (2015) El tamaño importa: la especificidad del peso molecular de los efectos del hialuronano en la biología celular. *J Cell Biol* 2015: 1–8
- Jevsevar D, Donnelly P, Brown G, Cummins D (2015) Viscosuplementation for osteoarthritis of the knee: una revisión sistemática de la evidencia. *J Bone Joint Surg Am* 97:2047–2060
- Johal J, Devji T, Schemitsch EH, Bhandari M (2016) Viscosuplementación en la osteoartritis de rodilla: evidencia revisada. *JBSJ Rev* 4(4):e11–e111
- Kellgren JH, Lawrence JS (1952) Reumatismo en mineros. II. estudio de rayos x. *Br. J. Ind. Med.* 9:197–207
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Estudio de validación de WOMAC: un instrumento de estado de salud para medir los resultados relevantes clínicamente importantes del paciente para la terapia con medicamentos antiinflamatorios en pacientes con osteoartritis de cadera o rodilla. <https://europepmc-org.ezproxy.unibo.it/abstract/med/3068365>
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR et al (2011) Trayectoria terapéutica después de la inyección de ácido hialurónico intraarticular en osteoartritis de rodilla: metanálisis. *Osteoartr Cartil* 19(6):611–619
- Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR et al (2012) Viscosuplementation for osteoarthritis of the knee: una revisión sistemática y metanálisis. *Ann Intern Med* 157(3):180–191
- Diracoglu D, Tuncay TB, Sahbaz T et al (2016) Ácido hialurónico de dosis única versus múltiple: comparación de los resultados. *J Back Musculoskelet Rehabil* 29(4):881–886
- Sun SF, Hsu CW, Lin HS et al (2017) Comparación de una inyección intraarticular única de hialuronano novedoso (HYA-JOINT Plus) con synvisc-one para la osteoartritis de rodilla: un estudio aleatorizado,

ensayo controlado, doble ciego de eficacia y seguridad. *J Bone Joint Surg Am* 99(6):462–471

13. Manias E, Claydon-Platt K, McColl GJ et al (2007) Manejo de regímenes de medicamentos complejos: perspectivas de consumidores con osteoartritis y profesionales de la salud. *Ann Pharmac* 41(5):764–771
14. Posnett J, Dixit S, Oppenheimer B et al (2015) Preferencia del paciente y disposición a pagar por los tratamientos para la artrosis de rodilla. Adherencia preferida por el paciente 9:733–744
15. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G (2008) Recomendaciones de OARSI para el tratamiento de la osteoartritis de cadera y rodilla, parte II:

Directrices de consenso de expertos basadas en la evidencia de OARSI. *Osteoarthr Cartil* 16: 137–162

Nota del editor Springer Nature se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.