

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 aleatorizado de 6 meses

Olivier Bruyère ^{1,*} , Germain Honvo ¹ , Eduard Vidovic ² y Bernard Cortet ³ 



Cita: Bruyère, O.; Honvo, G.; Vidovic, E.; Cortet, B. Evaluación del perfil de respuesta al ácido hialurónico Inyección de ácido más sorbitol en Pacientes con artrosis de rodilla: Análisis post-hoc de un ensayo controlado aleatorizado de 6 meses. *Biomoléculas* **2021**, *11*, 1498. <https://doi.org/10.3390/biom11101498>

Editor Académico: Jakub Suchánek

Recibido: 15 de septiembre de 2021

Aceptado: 7 de octubre de 2021

Publicado: 11 Octubre 2021

Nota del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.



Derechos de autor: © 2021 de los autores. Licenciatario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto

distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

¹ Centro Colaborador de la OMS para los Aspectos de Salud Pública de la Salud Musculoesquelética y el Envejecimiento, División de Salud Pública, Epidemiología y Economía de la Salud, Universidad de Lieja, 4000 Lieja (Bélgica); Germain.Honvo@uliege.be

² Departamento Médico de Aptissen SA, 1228 Plan-les-Ouates, Suiza; e.vidovic@aptissen.com

³ Departamento de Reumatología y UR 4490, Hospital Universitario de Lille, 59000 Lille, Francia; Bernard.CORTET@chu-lille.fr

* Correspondencia: Olivier.Bruyere@uliege.be; Tel.: +32-4-366-25-81

Resumen: En un ensayo aleatorizado previo, se comprobó la no inferioridad de dos inyecciones de ácido hialurónico (Synolis

AV versus Synvisc-One) se evaluó en pacientes con artrosis de rodilla, con una tasa de respuesta del 79 % para Synolis VA. Para evaluar si se podía establecer un perfil de respuesta para esta modalidad de tratamiento, se utilizó el brazo Synolis VA de un ensayo prospectivo, multicéntrico, comparativo, aleatorizado y doble ciego de 6 meses de duración. Al inicio y durante el estudio, el dolor y la función se evaluaron mediante el cuestionario del Índice de Artritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC). Noventa y seis sujetos del ensayo por intención de tratar fueron incluidos en el análisis. El cambio a los 6 meses de WOMAC Pain con Synolis VA no se asoció con ningún dato clínico basal. Sin embargo, el cambio en la función WOMAC se asoció significativamente con su nivel basal, incluso después del ajuste por posibles variables de confusión ($p = 0,028$), es decir, una función física más pobre al inicio se asoció con una mejor respuesta. En conclusión, además de la alta tasa de respuesta absoluta a Synolis VA, la probabilidad de éxito se incrementa incluso si se administra en pacientes con una función física más limitada al inicio del estudio. 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

Biomoléculas **2021**, *11*, 1498. <https://doi.org/10.3390/biom11101498>

<https://www.mdpi.com/journal/biomolecules>

1. Introducción

El tratamiento de la artrosis, la forma más prevalente de artritis, suele incluir una combinación de modalidades farmacológicas y no farmacológicas. Entre los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad, las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (AH) desempeñan un papel importante en el tratamiento de la artrosis, tal y como se destaca en la versión actualizada de las recomendaciones de OA de dos grandes sociedades internacionales, a saber, la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) y la Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [1,2]. Además, dos grupos de expertos enfatizaron la eficacia moderada pero significativa de la HA en los síntomas de la artrosis, que se encuentra dentro del rango de otras modalidades farmacológicas de tratamiento de la artrosis [3]. Más específicamente, un metaanálisis destacó que el AH es eficaz a las 4 semanas, alcanza su máxima efectividad a las 8 semanas y proporciona un efecto sintomatológico residual a las 24 semanas [4]. Por último, a partir de los datos disponibles de ensayos controlados aleatorizados y resumidos en diferentes metaanálisis, el AH es bien tolerado y no se asocia con ningún problema de seguridad en el manejo de la artrosis [5,6].

La práctica de manejo actual todavía se basa en gran medida en el modelo de "talla única", en el que a los pacientes diagnosticados con la misma afección a menudo se les prescribe el mismo tratamiento. Sin embargo, dado que este método puede conducir a una respuesta deficiente al tratamiento, un

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

Recientemente, se publicó un ensayo prospectivo, multicéntrico, comparativo, aleatorizado y doble ciego de 6 meses de duración en el que se compararon dos productos de AH (es decir, uno elaborado con 80 mg de ácido hialurónico y 160 mg de sorbitol y el otro con 48 mg de hylan GF-20) y sus efectos sobre el dolor y la eficacia funcional en pacientes con artrosis de rodilla moderada [8]. El objetivo del presente estudio es investigar el perfil de respuesta al AH compuesto por hialuronato de sodio más sorbitol. Este estudio se denomina análisis post-hoc, ya que es un análisis adicional y no planificado previamente de un ensayo publicado.

2. Materiales y métodos

Este estudio es un análisis post-hoc de los datos de un ensayo prospectivo, aleatorizado, de fase IIIb, doble ciego, controlado, prospectivo de 24 semanas (168 días), que fue diseñado para comparar dos preparaciones diferentes de ácido hialurónico para el manejo sintomático de pacientes con artrosis de rodilla (diseño de no inferioridad). El primer compuesto era una solución que contenía 80 mg de ácido hialurónico y 160 mg de sorbitol, a saber, Synolis VA, y el segundo compuesto estaba hecho de 48 mg de hylan GF-20 (Synvisc-One) [8]. Cada uno de estos compuestos se administró como una sola inyección intraarticular. El análisis actual solo utilizó datos de la rama Synolis VA del ensayo.

El ensayo original incluyó a pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 45 y los 80 años, con artrosis de rodilla confirmada radiológicamente, según la definición del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology), que fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos de AH. El criterio principal de valoración fue la evolución del Índice de Artritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC) para el dolor en el día 168 después de la inyección, utilizando el Visual de 100 mm Clasificación de escala analógica (VAS). La rigidez, la función y las puntuaciones totales de WOMAC evaluadas en el día 168 se encontraban entre los criterios de valoración secundarios de este ensayo. La respuesta del paciente al tratamiento en el día 168 (final del estudio) también se evaluó de acuerdo con los criterios de respuesta propuestos por la Iniciativa de Criterios de Respuesta del Comité Permanente de Ensayos Clínicos de la Sociedad Internacional de Investigación de la Osteoartritis (OARSI) y las Medidas de Resultado en Reumatología (OMERACT), conocidas como el conjunto de criterios de respuesta OMERACT-OARSI [9]. Los criterios de respuesta de OMERACT-OARSI son: (1) Mejoría en el dolor de la EVA $\geq 50\%$, o (2) Mejoría en al menos 2 de los 3 siguientes: Mejoría del dolor de la EVA desde el inicio $\geq 20\%$; Mejora del índice algofuncional de Lequesne desde el inicio $\geq 20\%$; Mejora de la evaluación del estado global (EQ-5D-5L) desde el inicio $\geq 20\%$. Se permitieron medicamentos concomitantes durante el ensayo para aliviar el dolor cuando era necesario para el bienestar del paciente, siempre y cuando no interfirieran con el producto en investigación. Esto podía ser prescrito por el investigador, pero su uso debía reducirse al mínimo. El ensayo inicial del estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Fue aprobado y registrado bajo el n.º 2017-A00034-49 en la ANSM, y se obtuvo la aprobación ética de CPP Ile-de-France.

Análisis estadístico

El análisis post-hoc actual se basó en la población de intención de tratar (ITT) del ensayo, que consistió en todos los sujetos que recibieron la inyección de Synolis VA ($n = 96$ pacientes), ya que este estudio utilizó solo datos del brazo Synolis VA del ensayo. 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 la función WOMAC. Los factores basales que predicen la respuesta al

tratamiento en el día 168, evaluados mediante los criterios de respuesta de OMERACT-OARSI (respondedores vs. no respondedores), se evaluaron mediante modelos de regresión logística (bivariados y multivariados). El modelo de mejoría del dolor WOMAC en el día 168 incluyó el dolor WOMAC basal; por lo que, para el modelo de predicción de la mejoría de la función WOMAC en el día 168, se tuvo en cuenta la función WOMAC basal. La puntuación total basal de WOMAC se consideró como covariable en el modelo multivariado para la respuesta al tratamiento en el día 168; posteriormente, esta covariable fue reemplazada por las variables WOMAC dolor, función y rigidez. A continuación, se determinaron los valores umbral para el dolor, la función y la rigidez basales de WOMAC para la respuesta al tratamiento en el día 168 mediante análisis de percentiles, con el fin de crear variables de umbral binario de subescalas WOMAC (por debajo vs. por encima del umbral). Una vez obtenidos los valores percentiles para cada variable, se crearon variables de umbral binario (por debajo o igual o por encima del valor percentil) para el dolor, la función y la rigidez basales de WOMAC. Las comparaciones de la proporción de pacientes por debajo y por encima de estos umbrales, entre respondedores y no respondedores, se completaron mediante la prueba exacta de Fisher. Las variables de umbral binario de las subescalas WOMAC creadas se incluyeron finalmente en los modelos multivariantes, en lugar de las variables específicas de las subescalas WOMAC de referencia originales. Todos los modelos multivariados se ajustaron por posibles factores de confusión (es decir, edad, sexo e IMC). Los análisis fueron bilaterales 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 del 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. Brevemente, el 66% (65,63%) de los pacientes de toda la población de ITT eran mujeres, y la mediana de edad fue 64,5 años (RIC: 58,0-72,0). Más de dos tercios (68,75%) de estos pacientes tenían un grado de artrosis de Kellgren-Lawrence de 3. Para los 96 pacientes incluidos en el presente análisis, la media La puntuación basal del dolor WOMAC fue de $46,68 \pm 17,33$ y la puntuación media de la función WOMAC fue de $43,12 \pm 19,54$.

3.2. Análisis de los factores predictivos de la mejoría del dolor y la función WOMAC y de la respuesta al tratamiento, considerando como predictoras las variables basales de las subescalas WOMAC

El primer análisis realizado fue evaluar los determinantes que predicen la mejora de la Dolor WOMAC en el día 168, en comparación con el día 0. En los análisis de regresión bivariados y multivariados, no se encontró que ninguna de las covariables (es decir, edad, sexo, IMC y dolor WOMAC basal) se asociara significativamente con el cambio del dolor WOMAC desde el inicio (datos en el archivo). Para la mejoría de la función WOMAC en el día 168, la función WOMAC basal fue el único predictor identificado, tanto en el análisis bivariado ($p = 0,034$) como en el modelo multivariante ($p = 0,028$) ajustado por edad, sexo e IMC basal (Tabla 1). Cuanto peor era la función de WOMAC al inicio del estudio, mejor era la respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Factores que predicen la mejoría en la función WOMAC después de 168 días.

Factores	Modelo bivariado			Modelo multivariante (n=91)		
	β	SE	<i>p</i>	β	SE	<i>p</i>
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

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

Tabla 2. Factores predictivos de la respuesta de OMERECT/OARSI al tratamiento en el día 168, considerando como predictor el total de WOMAC basal.

Factores	Modelo bivariado		Modelo multivariante ($n = 93$)	
	O	IC del 95%	O	IC del 95%
Edad	1.02	0.97–1.07	1.03	0.97–1.08
Sexo (femenino)	0.66	0.23–1.90	0.36	0.11–1.21
IMC	1.03	0.92–1.15	1.01	0.90–1.13
Total de referencia de WOMAC	1.05	1.02–1.09	1.06	1.02–1.09

A continuación, se buscaron subescalas específicas de WOMAC que determinaron 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, solo se encontró que las variables de las subescalas específicas WOMAC dolor basal (OR: 1,05; IC 95%: 1,02-1,09) y función WOMAC (OR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,08) se asociaron significativamente con la respuesta al tratamiento en el día 168; lo que sugiere que los altos niveles basales de dolor de rodilla y una peor función se asociaron significativamente con una respuesta positiva al tratamiento en el día 168. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas en el análisis multivariado que incluyera edad, sexo e IMC, contrariamente al resultado obtenido para el modelo multivariado que incluía el WOMAC total basal. Se construyeron modelos multivariados adicionales, que incluían subescalas WOMAC específicas separadas (en lugar de todas estas variables juntas), junto con las otras covariables basales (es decir, edad, sexo e IMC). Con estos modelos, se encontró que el dolor WOMAC basal ($p = 0,002$) y la función WOMAC basal ($p = 0,002$) se asociaron de forma independiente con la respuesta en el día 168.

3.3. Determinación de los valores umbral para las puntuaciones basales de las subescalas WOMAC

Respondedor al tratamiento

A continuación, se calcularon los valores umbral para las puntuaciones basales de dolor, función y rigidez de WOMAC para responder al tratamiento al final del estudio. Los principales valores umbral de respuesta al tratamiento en el día 168, utilizando 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 las puntuaciones basales de dolor, función y rigidez WOMAC, alcanzados por el 90% de los pacientes, fueron identificados como los mejores valores discriminativos para responder al tratamiento en el día 168. Para la función WOMAC basal, el valor correspondiente al percentil 10 fue de 18,76, mostrando diferencia significativa entre respondedores y no respondedores al tratamiento en el día 168 ($p = 0,000$). El valor correspondiente al percentil 10 para el dolor basal de WOMAC fue de 26,8 (valor p comparando respondedores con no respondedores igual a 0,018).

3.4. Análisis de los factores predictivos de mejoría en el dolor y la función WOMAC y la respuesta al tratamiento, considerando como predictores las variables umbral binarias de las subescalas WOMAC

Los principales análisis descritos en la Sección 3.2 se llevaron a cabo una vez más, esta vez considerando las variables umbral binarias de las subescalas WOMAC basales en lugar de los valores absolutos al inicio del estudio. Como se puede observar en las Tablas 3 y 4, los valores arrojaron los mejores coeficientes de regresión y valores p (Tabla 3) y los mejores OR con un IC significativo del 95% (Tabla 4) para el percentil 10 de la función WOMAC basal (variable umbral

binaria 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. Los factores que predicen una mejoría en la función de WOMAC al final del estudio en comparación con el valor basal (día 0), incluido el percentil 10 (P10) basal de WOMAC funcionan como covariable.

Factores	Modelo multivariante para la mejora de la función WOMAC (n = 91)		
	β	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 subescalas WOMAC basales, variables de umbral binario como covariables.

Factores	Modelo bivariado de respuesta al tratamiento según los criterios de OMERACT-OARSI (n = 93)	
	O	IC del 95%
Edad	1.02	0.96–1.08
Sexo (femenino)	0.57	0.16–1.95
IMC	1.02	0.89–1.16
Dolor WOMAC basal P10	3.51	0.70–17.47
Función WOMAC basal P10	13.81	1.23–155.29
Rigidez WOMAC de referencia P10	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 limitación de la función física del paciente, es decir, cuanto más importante sea la limitación, más importante será la mejoría. Hasta donde sabemos, somos los primeros en sugerir que el nivel de síntomas podría afectar la respuesta de AH en pacientes con artrosis. Curiosamente, cabe señalar que nuestros resultados son consistentes independientemente de la definición de respuesta funcional al tratamiento que se utilice (es decir, la función WOMAC o los criterios OMERACT-OARSI).

Nuestros resultados podrían tener un impacto significativo en el manejo de la artrosis en la práctica clínica. De hecho, estos resultados sugieren que las opciones de AH no deben probarse demasiado pronto en el proceso de tratamiento de la artrosis para maximizar sus efectos. En consecuencia, confirmamos que el AH debe utilizarse en pacientes con OA más avanzada o en pacientes para los que las opciones farmacológicas iniciales no eran suficientes o estaban contraindicadas. Curiosamente, estos datos son consistentes con la versión actual de las directrices de ESCEO para el manejo de la OA [1]. De hecho, en este enfoque paso a paso del tratamiento de la artrosis, la AH se propone al final de la segunda etapa, justo después del uso de fármacos sintomáticos de acción lenta en la artrosis (SYSADOA) y AINE tópicos y orales. Nuestros resultados confirman que la AH está bien situada allí, después de probar las primeras modalidades farmacológicas, como cuando el paciente es más sintomático. En ese momento, las posibilidades de éxito del tratamiento con AH son aún más importantes.

Con otras modalidades de tratamiento, el perfil fenotípico del paciente que responde bien podría ser diferente. Por ejemplo, con el SYSADOA, parece observarse una mejor respuesta en pacientes con artrosis más reciente o con características de artrosis menos graves [10]. Esta es probablemente una de las razones por las que se recomienda SYSADOA en el primer paso del algoritmo ESCEO, es decir, en la etapa temprana de la enfermedad. En el caso de 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 el rofecoxib no se utiliza en la actualidad debido a problemas 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 un dolor basal más alto tenían más probabilidades de responder al placebo en la artrosis [12].

La particularidad de Synolis es que contiene sorbitol. Se ha sugerido que la alta afinidad entre el AH y el sorbitol estabiliza el complejo a través de una red muy densa de enlaces de hidrógeno. Se ha demostrado que la gran capacidad del sorbitol para eliminar y neutralizar los radicales libres de oxígeno retrasa 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 sorbitol podría suprimir las respuestas catabólicas e inflamatorias, así como la apoptosis de condrocitos inducida por el estrés oxidativo en condrocitos humanos aislados de OA [15]. La supresión de estas respuestas dentro de las articulaciones puede representar un mecanismo importante de la acción clínica de AH más sorbitol para el tratamiento de la artrosis.

Hay fortalezas y limitaciones en este estudio. Se utilizó un ensayo controlado aleatorizado bien diseñado para investigar a 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 (es decir, marcadores genéticos) y podrían haberse pasado por alto incluso si se han evaluado las más importantes para el médico (es decir, IMC, edad, sexo, nivel de dolor y función). Uno de los posibles factores de confusión que pueden afectar a la respuesta a la artrosis es el cumplimiento, sin embargo, esto no es relevante aquí dadas las modalidades específicas del tratamiento de la HA (administrado una vez al inicio del estudio). Además, el perfil de respuesta observado en el presente estudio no pudo extrapolarse a otros productos de AH, ya que se ha demostrado que la eficacia del AH varía ampliamente entre las preparaciones [16]. También hay que señalar que nuestra población incluyó principalmente pacientes con artrosis leve a moderada y, en consecuencia, nuestros resultados no pudieron extrapolarse a la artrosis grave. Por último, se permitieron los medicamentos concomitantes durante el ensayo para el alivio del dolor, pero, dado que su uso debía mantenerse al mínimo, no creemos que haya influido sustancialmente en nuestros resultados.

El futuro de la medicina personalizada probablemente será diferente con la combinación del fenotipo de un paciente y el uso de marcadores biológicos o firma metabolómica. Por ejemplo, utilizando un método de análisis de red de correlación diferencial, Costello et al. identificaron un número sustancial de metabolitos para el dolor y la función que no responden al reemplazo total de articulaciones, 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 mostró utilizando el tratamiento de implementación de condrocitos autólogos

por lo que diferentes cambios proteicos biológicamente relevantes se asociaron con 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/fosfatidilcolinas, que ha demostrado estar asociado a la respuesta a licofelona y naproxeno en pacientes con artrosis de rodilla [19].

5. Conclusiones

En conclusión, una función física más alterada parece estar asociada con un alivio de la función más importante cuando se utiliza AH y, en particular, Synolis. Más específicamente, tener una puntuación de la función WOMAC por encima de un valor correspondiente al percentil 10 de la función WOMAC basal (valor = 18,76 en el estudio actual) parece ser el mejor predictor de la respuesta al tratamiento en el día 168 y del cambio en la función desde el inicio. Confirma la utilidad de la viscosuplementación en pacientes en los que el tratamiento oral con SYSADOAS, AINE u otros analgésicos proporciona respuestas clínicas insuficientes o son mal tolerados. Se necesitan más investigaciones con tamaños de muestra más grandes para confirmar los resultados preliminares obtenidos en este estudio, con el fin de ayudar a personalizar el tratamiento de la artrosis 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 formales, 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 aplica.

Declaración de consentimiento informado: No aplica.

Declaración de disponibilidad de datos: No aplicable.

Conflictos de intereses: O.B. y B.C. han recibido honorarios como miembro 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, Nuevo México; Herrero-Beaumont, G.; Martel-Pelletier, J.; Pelletier, J.P.; et al. Una recomendación de algoritmo actualizada para el tratamiento de la artrosis de rodilla de la Sociedad Europea para los Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis, la Artrosis y las Enfermedades Musculoesqueléticas (ESCEO). *Semin. Arthritis reumaica*. **2019**, *49*, 337–350. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
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 treatment of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis (Directrices de OARSI para el tratamiento no quirúrgico de la osteoartritis de rodilla, cadera y poliarticular). *Osteoartros. Cartil.* **2019**, *27*, 1578–1589. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
3. Maheu, E.; Bannuru, R.R.; Herrero-Beaumont, G.; Allali, F.; Bardo, H.; Migliore, A. Por qué definitivamente deberíamos incluir el ácido hialurónico intraarticular como una opción terapéutica en el manejo de la artrosis de rodilla: Resultados de una extensa revisión crítica de la literatura. *Semin. Arthritis reumaica*. **2019**, *48*, 563–572. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
4. Bannuru, R.R.; Natov, N.S.; Dasi, U.R.; Schmid, C.H.; McAlindon, T.E. Trayectoria terapéutica después de la inyección intraarticular de ácido hialurónico en la osteoartritis de rodilla: metanálisis. *Osteoartros. Cartil.* **2011**, *19*, 611–619. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
5. Honvo, G.; Reginster, J.Y.; Rannou, F.; Rygaert, X.; Geerinck, A.; Rabenda, V.; McAlindon, T.; Carlos, A.; Fuggle, N.; Cooper, C.; et al. Seguridad de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico en la osteoartritis: resultados de una revisión sistemática y metaanálisis. *Envejecimiento de los medicamentos* **2019**, *36*, 101–127. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
6. Bannuru, R.R.; Osani, M.; Vaysbrot, E.E.; McAlindon, T.E. Perfil comparativo de seguridad de los productos de ácido hialurónico para la osteoartritis de rodilla: una revisión sistemática y metanálisis en red. *Osteoartros. Cartil.* **2016**, *24*, 2022–2041. [[Referencia cruzada](#)]
7. Altman, R.D.; Bedi, A.; Karlsson, J.; Sancheti, P.; Schemitsch, E. Diferencias de productos en ácidos hialurónicos intraarticulares para la osteoartritis de rodilla. *Am. J. Medicina Deportiva*. **2016**, *44*, 2158–2165. [[Referencia cruzada](#)]
8. Cortet, B.; Lombion, S.; Naissant, B.; Vidovic, E.; Bruyere, O. No inferioridad de una sola inyección de hialuronato de sodio más sorbitol a Hylan G-F20: un ensayo controlado aleatorizado de 6 meses. *Adv. Ther.* **2021**, *38*, 2271–2283. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
9. Pham, T.; van der Heijde, D.; Altman, R.D.; Anderson, J.J.; Bellamy, N.; Hochberg, M.; Simón, L.; Strand, V.; Woodworth, T.; Dougados, M. OMERACT-OARSI initiative: Revisión del conjunto internacional de criterios de respuesta a la osteoartritis de la Osteoarthritis Research Society for osteoarthritis clinical trialed. *Osteoartros. Cartil.* **2004**, *12*, 389–399. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
10. Bruyere, O.; Dardenne, N.; Donneau, A.F.; Reginster, J.Y. Perfil de respuesta al sulfato de condroitina de grado farmacéutico: un análisis del ensayo CONCEPT. *Adv. Ther.* **2020**, *37*, 4641–4648. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
11. Collantes-Estevez, E.; Fernandez-Perez, C. Mejora del control del dolor de la osteoartritis y el estado de salud autoinformado en los pacientes que no respondieron a celecoxib cambiado a rofecoxib: Resultados de PAVIA, una encuesta abierta posterior a la comercialización en España. *Curr. Med. Res. Opina*. **2003**, *19*, 402–410. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
12. Zhang, W.; Robertson, J.; Jones, A.C.; Dieppe, P.A.; Doherty, M. El efecto placebo y sus determinantes en la osteoartritis: metanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Ann. Rheum. Dis.* **2008**, *67*, 1716–1723. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
13. Migliore, A.; Massafra, U.; Bizzi, E.; Tormenta, S.; Cassol, M.; Granata, M. Duración del alivio de los síntomas después de la inyección intraarticular de ácido hialurónico combinado con sorbitol (anti-ox-vs) en la artrosis sintomática de cadera. *Int. J. Inmunopato. Pharmacol.* **2014**, *27*, 245–252. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
14. Conrozier, T. ¿Es la adición de un poliol al ácido hialurónico un avance significativo en el tratamiento de la artrosis? *Curr. Reumatol. Rev.* **2018**, *14*, 226–230. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
15. Mongkhon, J.M.; Thach, M.; Shi, Q.; Fernandes, J.C.; Fahmi, H.; El ácido hialurónico modificado con sorbitol reduce el estrés oxidativo, la apoptosis y los mediadores de la inflamación y el catabolismo en condrocitos osteoártríticos humanos. *Inflamación. Res.* **2014**, *63*, 691–701. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
16. Webner, D.; Huang, Y.; Hummer, C.D., 3er. Preparaciones intraarticulares de ácido hialurónico para la osteoartritis de rodilla: ¿son algunas mejores que otras? *Cartílago* **2021**. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]

-
17. Costello, C.A.; Hu, T.; Liu, M.; Zhang, W.; Furey, A.; Fan, Z.; Rahman, P.; Randell, E.W.; Zhai, G. El análisis de red de correlación diferencial identificó nuevas firmas metabolómicas para los no respondedores al reemplazo total de articulaciones en pacientes con osteoartritis primaria. *Metabolómica* **2020**, *16*, 61. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
 18. Hulme, C.H.; Wilson, E.L.; Peffers, M.J.; Roberts, S.; Simpson, D.M.; Richardson, J.B.; Gallacher, P.; Wright, K.T. Los líquidos sinoviales autólogos derivados de la implantación de condrocitos muestran perfiles proteómicos distintos de respondedores y no respondedores. *Arthritis Res. Ther.* **2017**, *19*, 150. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]
 19. Zhai, G.; Pelletier, J.P.; Liu, M.; Randell, E.W.; Rahman, P.; Martel-Pelletier, J. La proporción de lisofosfatidilcolinas/fosfatidilcolinas séricas se asocia con los pacientes con respuesta sintomática a los fármacos sintomáticos en pacientes con artrosis de rodilla. *Arthritis Res. Ther.* **2019**, *21*, 224. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed \(en inglés\)](#)]