

Estudio multicéntrico de la eficacia del tratamiento intraarticular con ácido hialurónico (Adant®) en artrosis de rodilla

J.M. Couceiro^a, F. Cotón^b, A. Fernández^c, A. Collado^d, J. Usabiaga^e, P. Coronel^f, M.A. Llorens^g y grupo de estudio Adant®

^aServicio de Traumatología. Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela. ^bServicio de Traumatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ^cServicio de Traumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ^dServicio de Reumatología. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona. ^eServicio de Traumatología. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián. ^fDirectora Científica. ^gDepartamento de I+D. Tedec-Meiji Farma. Madrid. España.

Grupo de estudio Adant®:

Blanco Pozo, A. Hospital General Yagüe (Burgos)
 Forner Valero, V. Hospital La Fe (Valencia)
 García Alonso, M. Hospital del Río Hortega (Valladolid)
 González Buendía, R. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
 Martínez Grande, M. Clínica Ubarmin (Pamplona)
 Sánchez Sierra, B. Hospital General de Galicia (Santiago de Compostela)
 Iglesias Blanco, R. Hospital General de Galicia (Santiago de Compostela)
 Moreno Pérez, J. Hospital Virgen de la Salud (Toledo)
 Martí Ciruelos, R. Hospital Doce de Octubre (Madrid)
 De Lucas Aguilar, R. Hospital Doce de Octubre (Madrid)
 Pérez Sanz, C. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu (San Sebastián)
 Larraz del Arco, J. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu (San Sebastián)
 Cuellar Gutierrez, R. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu (San Sebastián)
 González Galárraga, J.I. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu (San Sebastián)
 Perales Ruiz, J.M. Hospital General Yagüe (Burgos)
 Núñez-Cornejo Piquer, C. Hospital La Fe (Valencia)
 Cevelló Guixeves, E. Hospital La Fe (Valencia)
 Valverde García, J.A. Hospital del Río Hortega (Valladolid)
 Álvarez Ramos, A. Hospital del Río Hortega (Valladolid)
 Muela Velasco, R. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
 Rodríguez Martínez, M. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
 Retamino García, S. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
 Sagasti Beltza, J. Clínica Ubarmin (Pamplona)
 Urtiaga, I. Clínica Ubarmin (Pamplona)
 González Arteaga, J. Clínica Ubarmin (Pamplona)

Fundamento: El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con ácido hialurónico en pacientes con artrosis de rodilla, siguiendo un diseño prospectivo, multicéntrico y no controlado con un seguimiento de 6 meses.

Material y métodos: Los 10 centros participantes incluyeron un total de 112 pacientes evaluables con diagnóstico de artrosis de rodilla tanto clínico (criterios ARA) como radiológico: leve (grados 1-2 de Kellgren and Lawrence [KL]); moderado (grado 3 de KL), y grave (grado 4 de KL). La eficacia del tratamiento con cinco inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (Adant®, Tedec-Meiji Farma, S.A.) se evaluó comparando la puntuación basal, de los signos y síntomas clínicos (dolor, movilidad y función basado en la escala propuesta por The Knee Society) con los obtenidos en las visitas postratamiento. La seguridad se valoró mediante registro sistemático de acontecimientos adversos durante todo el estudio.

Resultados: Todos los parámetros de eficacia estudiados (dolor, movilidad, deambulación y subida/bajada de escaleras) pusieron de manifiesto una mejoría significativa ($p = 0,0001$) en todas las visitas de seguimiento con respecto a los valores basales. El 64% de los pacientes presentó una respuesta muy buena (incremento > 20% respecto a la puntuación basal) durante al menos 6 meses tras la última administración de ácido hialurónico. El porcentaje de acontecimientos adversos por inyección, con independencia de su relación con el tratamiento, fue del 3,6% y el de acontecimientos adversos posible/probablemente relacionados fue del 1,3%: vértigo ($n = 2$), dolor de rodilla ($n = 2$), edema ($n = 1$), prurito ($n = 1$) e hipersensibilidad ($n = 1$). Únicamente este último supuso abandono del tratamiento.

Correspondencia: Dra. P. Coronel Granada.
 Tedec-Meiji Farma, S.A.
 Ctra. M-300, Km 30,500. 28820 Alcalá de Henares. Madrid.
 España.
 Correo electrónico: p.coronel@tedecmeiji.com

Manuscrito recibido el 4-4-2002 y aceptado el 28-11-2002.

Conclusión: La administración de ácido hialurónico intraarticular parece que es una alternativa segura y bien tolerada para el tratamiento de la artrosis de rodilla tanto leve como grave, con una duración de los efectos de, al menos, 6 meses.

Palabras clave: Ácido hialurónico. Artrosis de rodilla. Viscosuplementación.

Multicenter clinical trial on the efficacy of intra-articular hyaluronic acid (Adant®) in osteoarthritis of the knee

Background: The aim of this clinical trial was to evaluate the efficacy and safety of hyaluronic acid treatment in patients with osteoarthritis of the knee through a prospective, multicenter, non-controlled design with a 6-month follow-up.

Materials and methods: The 10 participating centers included a total of 112 evaluable patients diagnosed with osteoarthritis of the knee according to clinical (American Rheumatology Association criteria) and radiological criteria: mild (Kellgren and Lawrence [KL] grades 1-2), moderate (KL grade 3) and severe (KL grade 4). The efficacy of treatment with five intraarticular injections of hyaluronic acid (Adant®, Tedec-Meiji Farma S.A.) was evaluated by comparing the scores for clinical signs and symptoms (pain, mobility, and function based on the rating scale proposed by the Knee Society) at baseline with those obtained at the post-treatment visits. Safety was evaluated by systematic recording of adverse events throughout the study period.

Results: All the efficacy parameters assessed (pain, mobility and function) showed a significant improvement ($p=0.0001$) in all follow-up visits compared with baseline values. Sixty-four percent of the patients had a very good response (an increase of more than 20% compared with baseline) for at least six months after the last administration. Concerning the safety profile, the rate of adverse events (AE) per injection, regardless of their relationship with treatment, was 3.6% and that of possibly/probably related AEs was 1.3%: dizziness ($n=2$), knee pain ($n=2$), edema ($n=1$), pruritus ($n=1$) and hypersensitivity ($n=1$). Only hypersensitivity led to treatment withdrawal.

Conclusion: Intra-articular administration of hyaluronic acid appears to be an effective, safe and well-tolerated alternative for the treatment of both moderate and severe knee osteoarthritis. The effects last for at least six months.

Key words: Hyaluronic acid. Osteoarthritis of the knee. Viscosuplementation.

Introducción

Los procesos implicados en la aparición de la artrosis incluyen la destrucción y la reparación tisular, así como una inflamación crónica moderada. Con independencia de la etiología de la artrosis, el deterioro del cartílago es el elemento patológico que protagoniza la afección¹.

La función articular está fuertemente relacionada con las propiedades del líquido sinovial (LS), cuyo componente macromolecular primario es el ácido hialurónico (AH). El LS es causante de la lubricación, soporte de carga y presión y protección del cartílago y otros tejidos. Sus propiedades viscoelásticas dependen principalmente de la concentración, peso molecular e interacciones con otras moléculas².

Durante el desarrollo de la artrosis, tanto la concentración de AH en el LS como su grado de polimerización disminuyen debido a la acción de los iones superóxido y a un descenso de la síntesis por parte de los sinoviocitos³. Por tanto, la elasticidad y la viscosidad del LS se ven reducidas, lo que se traduce en una disminución de sus propiedades como lubricante y amortiguador, haciendo que el cartílago articular sea más vulnerable.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), junto con los analgésicos, son considerados como tratamiento estándar para la artrosis de rodilla. Las últimas recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR) incluyen como alternativa la utilización de la terapia intraarticular, bien con los ya conocidos glucocorticoides, bien con los nuevos productos a base de AH⁴.

Las inyecciones de glucocorticoides son útiles en el tratamiento del dolor agudo de rodilla en pacientes con signos de inflamación local con derrame articular⁴, pero sus efectos son de corta duración, como concluyó el grupo de trabajo sobre la articulación de la British Society of Rheumatology⁵, y se recomienda que el uso de esteroides intraarticulares esté restringido a 3-4 administraciones/año⁶.

El AH es una terapia con características diferentes a las anteriores. Actúa sobre los síntomas pero más lentamente y pertenece al grupo de los denominados SYSADOA (*symptomatic slow acting drugs for treatment of osteoarthritis*)⁷. Su uso ha introducido, en la práctica médica, el término *viscosuplementación*, que se refiere a la administración intraarticular de AH para el alivio del dolor y la mejoría de la función articular. La viscosuplementación tiene como objetivo restablecer las propiedades reológicas del LS.

En la actualidad se han desarrollado para uso médico varios AH con un peso molecular que oscila entre 6×10^5 y 6×10^6 Da⁸⁻¹⁰.

La eficacia y la seguridad del AH se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos tanto abiertos como controlados frente a placebo, mucopolisacáridos y esteroides¹¹⁻¹⁷, con resultados prometedores.

En 1987, Meiji Seika Kaisha, Ltd. comenzó un programa de producción de hialuronato sódico utilizando cultivos celulares y tecnologías de purificación, que le eran familiares, debido a su experiencia en la producción de antibióticos. Este proceso de obtención y purificación de hialuronato sódico incluye el cultivo de *Streptococcus zooepidemicus* (una bacteria productora de ácido láctico) y un proceso de purificación por biotecnología.

El presente estudio se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de cinco inyecciones intraarticulares de AH (Adant®) administradas con intervalos semanales en pacientes con artrosis de rodilla. Esta pauta de tratamiento está registrada y se utiliza en la actualidad en Europa y Japón, basándose en la eficacia clínica y en estudios de dosis-respuesta¹⁸.

Pacientes, material y método

Este ensayo multicéntrico, abierto y no controlado se realizó en 10 hospitales.

Selección de los pacientes

El ensayo se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. El protocolo y la información al paciente fueron aprobados por los comités éticos correspondientes. Entre septiembre de 1996 y enero de 1998 se reclutó y monitorizó a 112 pacientes de ambos sexos con diagnóstico clínico y radiológico de artrosis de rodilla que dieron el consentimiento informado por escrito antes de su entrada en el estudio. El diagnóstico de artrosis se basó en los signos clínicos (Criterios ARA)¹⁹ y en el examen radiológico. Las alteraciones encontradas se agruparon basándose en el estrechamiento del espacio articular y en la presencia y número de osteófitos en la forma siguiente: artrosis leve, pacientes que presentan estrechamiento leve del espacio articular (incluiría a los pacientes con artrosis grados 1 y 2 de Kellgren); artrosis moderada, pacientes con estrechamiento moderado del espacio articular, signos de esclerosis y presencia de osteófitos (grado 3 de Kellgren), y artrosis grave, con presencia de esclerosis, estrechamiento acusado del espacio articular, deformidad manifiesta de las terminaciones óseas y numerosos osteófitos (grado 4 de Kellgren).

Como principales criterios de exclusión se consideraron los siguientes: pacientes con tratamiento analgésico (excepto paracetamol); existencia de derrame; mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilizaran anticonceptivos eficaces; mujeres en período de lactancia; pacientes que radiográficamente no presentasen evidencia de artrosis de rodilla; pacientes inmunocomprometidos o en tratamiento con terapia inmunosupresora sistémica; sensibilidad conocida al AH; pacientes que, a juicio del investigador, fueran incapaces de cumplir el

tratamiento o el seguimiento; pacientes que ya hubieran participado en este protocolo; artrosis de rodilla grave que implicase tratamiento quirúrgico, y artrosis de rodilla que cursara con inflamación en la articulación.

También se excluyó a los pacientes que hubieran recibido tratamiento con corticoides por vía intraarticular en los 3 meses previos o AINE 14 días previos al comienzo del estudio o en tratamiento con algún fármaco en investigación en los 30 días anteriores a la primera visita.

En los pacientes con afección bilateral sólo se permitió el tratamiento de la rodilla que presentara mayor dolor.

Procedimientos del estudio

Antes de comenzar el tratamiento se realizó una evaluación clínica basal (V1). El tratamiento consistió en cinco inyecciones de AH con una semana de intervalo entre cada administración (V2-V6). La evaluación de la eficacia se realizó en cada visita de seguimiento: una semana (V7), 3 meses (V8) y 6 meses (V9) después de la última inyección.

La administración se realizó en condiciones de asepsia con el paciente en decúbito supino y la rodilla en extensión, utilizando aguja de calibre 22-23. La dirección de la aguja fue horizontal desde el exterior hacia el margen superior de la rótula.

Antes de entrar en el estudio, se comprobaron los criterios de elegibilidad de los pacientes (diagnóstico clínico, radiografía y pruebas de laboratorio) y se completó la historia clínica. Además, el investigador registró en el cuaderno de recogida de datos (CRD) toda la medicación previa (7 días antes del comienzo del estudio) y concomitante. Para el tratamiento del dolor artrósico, durante el estudio sólo se permitió el consumo de paracetamol.

Para la valoración de la eficacia se utilizó la escala de puntuación que aparece en la tabla 1, basada en la establecida por The Knee Society²⁰. La versión utilizada estaba compuesta por los siguientes subtotales: intensidad del dolor, grado de movilidad y función (incluyendo deambulación, subida/bajada de escaleras y utilización de apoyos). A cada parámetro individual se le atribuyó una escala de puntuación diferente basada en su relevancia clínica. La puntuación total se calculó sumando las puntuaciones parciales. Se analizó el cambio en la puntuación total a lo largo del estudio y la eficacia del tratamiento con AH se clasificó según el porcentaje de incremento de la puntuación en cada visita de seguimiento respecto al basal.

Se consideraron evaluables desde el punto de vista de eficacia los pacientes que recibieron el 100% del tratamiento y realizaron las tres visitas de seguimiento (n = 100). También se llevó a cabo un análisis por intención de tratar en toda la población para comprobar la consistencia del análisis anterior.

TABLA 1. Escala de puntuación utilizada para la valoración de la funcionalidad de la rodilla. La puntuación total se calculó sumando las puntuaciones totales de clínica y función

Clínica (0-86)	Dolor (0-50)	Ninguno	50
		Leve	45
		Moderado	40
	Movilidad (0-36)	Grave	30
		Normal = 180° = 36 puntos	20
		Reducida = 0° = 0 puntos	10
		1 punto = 5°	0
Función (-10-100)	Deambulaci3n (0-50)	Normal	50
		Poco limitada	40
		Limitada > 10 manzanas	30
		Limitada: 5/10 manzanas	20
		Limitada: < 5 manzanas	10
		Incapacidad	0
	Escaleras (subir o bajar) (0-50)	Normal	50
		Subida bien/bajada difcil	40
		Subida difcil/bajada difcil	30
		Subida difcil/bajada imposible	15
		Imposibilidad ambas	0
		Utilizaci3n de apoyos	1 bast3n = -5 2 bastones = -10

La evaluaci3n de seguridad se realiz3 en los pacientes que recibieron al menos una inyecci3n intraarticular de Adant®. En cada visita del estudio, incluidas las de seguimiento, se registraron todos los posibles acontecimientos adversos. El protocolo incluye la definici3n de acontecimiento adverso en el contexto de un ensayo cl3nico, de acuerdo con las normas de buena pr3ctica cl3nica y la legislaci3n aplicable. Para determinar el grado de imputabilidad al producto en estudio se utiliz3 el algoritmo de Naranjo²¹, clasific3ndose en cinco categor3as: enfermedad concomitante no relacionada, dudoso, posible, probable, cierto. Se consideraron relacionados con el producto en estudio los acontecimientos calificados como posible, probable y cierto.

Tratamiento estadístico

Se parti3 de la hip3tesis de realizar un estudio no controlado que permitiese estimar la eficacia en la poblaci3n, considerando como variable objetivo un aumento en la puntuaci3n > 40% (excelente) en la valoraci3n cl3nica y funcional. Utilizando la hip3tesis de un intervalo de confianza (IC) del 95% (nivel de significaci3n del 5% o $p < 0,05$), el IC m3ximo permitido es de un 10%. Seg3n lo anterior, el caso m3s desfavorable, desde un punto de vista estadístico ser3a estimar el intervalo de confianza para una proporci3n del 50% ($p = q = 0,05$) para lo que ser3an necesarios 100 pacientes evaluables. Estimando hasta un 10% de abandonos, el tama3o de muestra final se estableci3 en 112 pacientes.

Para el an3lisis estadístico de los datos se ha utilizado el sistema SAS (versi3n 6.12) y m3s espec3ficamente el m3dulo SAS/STAT (SAS Institute Inc. SAS/STAT User's Guide, versi3n 6, 4th ed. Cary, EE.UU., 1990). En cuanto a la estadística descriptiva, para las variables continuas se han obtenido la media, la desviaci3n est3ndar (DE), la mediana, el rango intercuartílico, el m3nimo, el m3ximo y el coeficiente de variaci3n utilizando el PROC UNIVARIATE. Para la descripci3n de las variables categ3ricas se han utilizado n3mero y porcentaje. En algunos casos se ha incluido tambi3n el IC binomial exacto del 95%, de forma que los datos puedan generalizarse a la poblaci3n global. El m3todo utilizado es el PROC FREQ y un macro para el IC binomial.

Por tratarse de un ensayo no controlado, se llev3 a cabo un an3lisis intragrupo, comparando los datos pre y postratamiento. Para las variables continuas se utiliz3 el test de Friedman para examinar la tendencia a lo largo de las visitas. Se hicieron comparaciones m3ltiples dentro del 3mbito no param3trico para comparar los datos entre las visitas²². Este procedimiento se llev3 a cabo utilizando PROC FREQ y las f3rmulas incluidas en la referencia. Cuando se compararon s3lo dos visitas, se aplic3 el test de Wilcoxon utilizando el PROC NPARIWAY. Para todos los tests bilaterales el nivel de significaci3n se estableci3 en el 5%. Los datos detallados de cada paciente se incluyeron en varios listados, creados mediante el PROC REPORT. Los acontecimientos adversos se codificaron mediante el diccionario COSTART, buscando los t3rminos sin3nimos.

Resultados

Se incluyó a un total de 112 pacientes, 36 varones y 76 mujeres. Los datos basales se resumen en la tabla 2. Cien pacientes completaron el tratamiento de 5 semanas y las tres visitas de evaluación (población evaluable para eficacia). Doce pacientes (10,7%) no pudieron ser incluidos en esta población por diferentes motivos: perdido en el seguimiento (n = 1), abandono voluntario (n = 1), enfermedad concomitante (n = 3), acontecimiento adverso (n = 2), y «otros» (n = 5). Los cinco incluidos en la categoría «otros» lo fueron por las razones siguientes: un paciente tomó AINE durante el estudio para tratamiento de dolor lumbar; un paciente sufrió un episodio de lumbociática que requirió medicación no permitida y que dificultó la evaluación del tratamiento en la rodilla; un paciente no acudió a la visita V7 aunque sí realizó V8 y V9; un paciente requirió intervención quirúrgica, practicándole osteotomía de tibia izquierda y un paciente sufrió traumatismo en la rodilla en estudio.

Por tanto, podemos concluir que, de los 12 pacientes que no completaron el ensayo, seis fueron excluidos del estudio antes de la primera visita de seguimiento: dos recibieron las cinco infiltraciones; tres recibieron solamente tres infiltraciones debido a abandono voluntario, necesidad de intervención quirúrgica y acontecimiento adverso posiblemente relacionado (reacción local de intensidad leve); finalmente, otro paciente recibió sólo dos infiltraciones debido a acontecimiento adverso no relacionado. Los 6 pacientes restantes recibieron todo el tratamiento y completaron al menos una visita de seguimiento. Todos fueron incluidos en el análisis exploratorio por intención de tratar (ITT) con independencia de la causa que les impidió la finalización del ensayo.

Eficacia

En todas las visitas de seguimiento se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al basal (Wilcoxon, $p = 0,0001$) para todos los pa-

TABLA 2. Características basales de los pacientes. Población por intención de tratar (n = 112)

Edad	Media ± DE (años)	61 ± 12
Sexo	Varones, n (%)	36 (32%)
	Mujeres, n (%)	76 (68%)
Grado radiológico de artrosis	Leve, n (%)	26 (23,2%)
	Moderado, n (%)	76 (67,9%)
	Grave, n (%)	10 (8,9%)
Rodilla afectada	Derecha, n (%)	19 (17%)
	Izquierda, n (%)	32 (28,6%)
	Ambas, n (%)	61 (54,4%)
Intensidad del dolor	Leve, n (%)	42 (37,5%)
	Moderado, n (%)	68 (60,7%)
	Grave, n (%)	2 (1,8%)

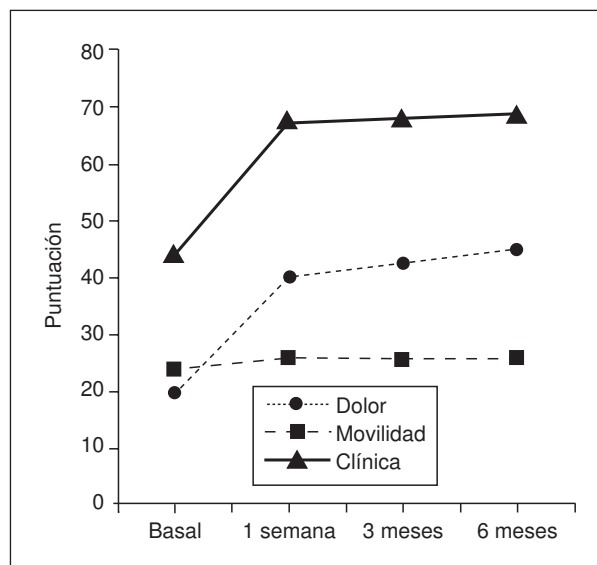


Figura 1. Puntuación clínica (mediana) a lo largo del estudio. La mejoría en las puntuaciones en cada visita de seguimiento fue estadísticamente significativa respecto al basal (Wilcoxon, $p = 0,0001$) tanto para el dolor como para el grado de movilidad.

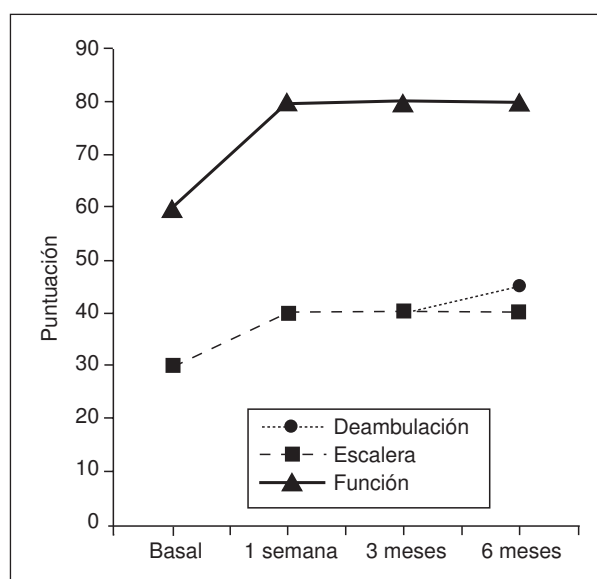


Figura 2. Evolución de la función a lo largo del estudio (medianas). La mejoría respecto a la puntuación basal fue estadísticamente significativa en cada una de las visitas de seguimiento tanto para la deambulacion como para la subida/bajada de escaleras (Wilcoxon, $p = 0,0001$).

rámetros considerados, como dolor, movilidad, deambulacion y subida/bajada de escaleras (figs. 1 y 2). La mejoría más significativa fue en dolor. Las puntuaciones medias ± DE en dolor oscilaron desde $22,6 \pm 10,7$ puntos en V1 hasta $37,6 \pm 12,5$ en V9. Comparando las diferencias entre las tres visitas de seguimiento (V7, V8 y V9) mediante el test de

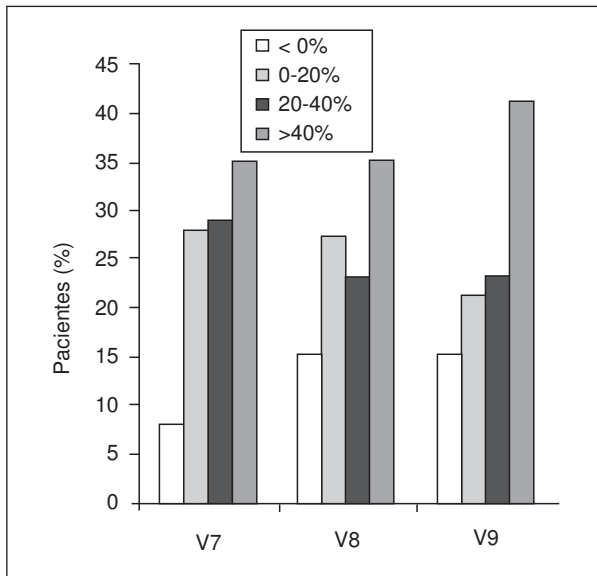


Figura 3. Respuesta al tratamiento, que se clasificó en función del porcentaje de incremento de la puntuación en cada una de las visitas de seguimiento (V7, V8 y V9) respecto al basal.

Friedman, se observa que no existen diferencias entre V7 y V8. Sin embargo, la mediana de la puntuación en V9 (6 meses después de la última dosis) difiere de forma significativa respecto a V7 y V8 ($p = 0,003$).

La respuesta global al tratamiento se clasificó en función del porcentaje de incremento de la puntuación total en cada visita de seguimiento respecto a V1 (fig. 3). Se detectó una correlación entre la puntuación basal y el porcentaje de incremento en las visitas de seguimiento, observándose que a mayor puntuación basal menor incremento. Un incremento del porcentaje $> 20\%$ se consideró como respuesta «muy buena», lo que ocurrió en el 64% de los pacientes 6 meses tras la última administración. Entre el 35 y el 40% de los pacientes tuvieron una respuesta $> 40\%$, respuesta «excelente», en todas las visitas de seguimiento.

La eficacia de la terapia con AH estratificada de acuerdo con el grado radiológico (leve, moderado, grave) se recoge en la figura 4. En los grupos clasificados como leve, moderado y grave, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todas las visitas de seguimiento respecto al basal. En la artrosis grave estas diferencias se encontraron sólo entre V9 y V1. Por tanto, en pacientes afectados por artrosis de rodilla grave, son necesarios 6 meses para conseguir una mejoría significativa. Esto nos llevaría a pensar que la respuesta al tratamiento con AH dependería del grado radiológico de artrosis. Para comprobar esta hipótesis se estudió la relación entre el grado y la respuesta en cada una de las visitas de seguimiento, y no se observó correlación alguna (χ^2).

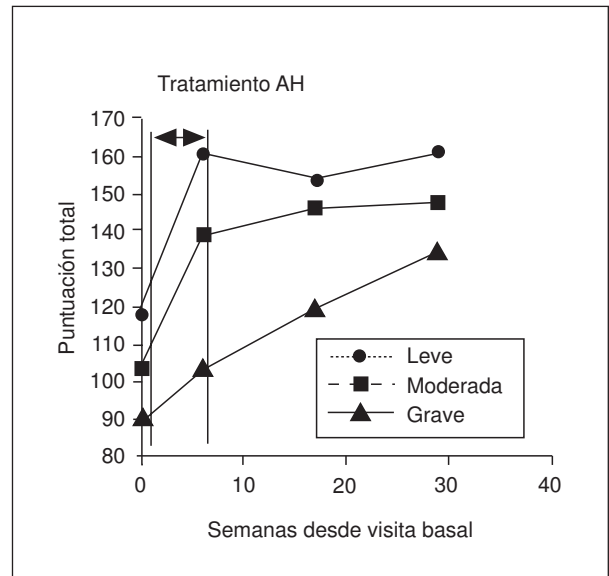


Figura 4. Relación entre la eficacia del tratamiento y el grado radiológico de artrosis.

Seguridad

Todos los pacientes ($n = 112$) se evaluaron desde el punto de vista de seguridad. De ellos, 108 pacientes recibieron cinco inyecciones intraarticulares cada uno, 3 pacientes recibieron tres inyecciones cada uno y un paciente recibió dos dosis. Esto da como resultado un total de 551 inyecciones intraarticulares administradas.

Durante el estudio (incluyendo tanto las visitas de tratamiento como las de seguimiento) se registró un total de 66 acontecimientos adversos; sólo 7 de ellos fueron posible/probablemente relacionados con AH y 13 se clasificaron como dudosos. No hubo ningún acontecimiento adverso clasificado como cierto. Los 46 restantes fueron enfermedades concomitantes no relacionadas.

De los siete acontecimientos relacionados, seis se describieron como posibles y uno como probable. La descripción de estos acontecimientos fue: vértigo ($n = 2$), dolor de rodilla ($n = 2$), edema ($n = 1$), prurito ($n = 1$) y reacción de hipersensibilidad ($n = 1$), y afectaron a un total de 6 pacientes. Esto significa una incidencia de acontecimientos adversos posible/probablemente relacionados del 5,3%.

De estos acontecimientos adversos posible/probablemente relacionados tres podrían deberse a la técnica de administración (incidencia, 2,7%). Los cuatro restantes corresponden a 3 pacientes (incidencia, 2,7%) y son de etiología desconocida (hipersensibilidad, vértigo y dolor de rodilla). La reacción de hipersensibilidad se describió en un paciente con historia previa de alergia y como consecuencia se interrumpió el tratamiento. En todos

los casos la intensidad fue leve excepto en el caso del vértigo, que se clasificó como moderada.

La incidencia de acontecimientos adversos por inyección, con independencia de la causalidad, fue del 3,6% y la de acontecimientos posible/probablemente relacionados, del 1,3%.

Discusión

Se ha observado un claro beneficio clínico de la viscosuplementación con AH en pacientes afectados de artrosis de rodilla. Somos conscientes de las limitaciones y sesgos asociados que conlleva un estudio no controlado, pero también es cierto que se trata de una aproximación más realista a lo que constituye la práctica clínica diaria. Los datos obtenidos deben contemplarse dentro de este contexto, si bien nosotros consideramos que la respuesta clínica observada estaría por encima de la esperada tras la administración de un placebo, tanto en la intensidad como en la duración de los efectos. Los resultados de eficacia demuestran una mejoría en todas las medidas de desenlace respecto a los valores basales ($p = 0,0001$), que se observa una semana después de la última inyección. Por tanto, un único ciclo de cinco inyecciones proporciona una prolongada disminución del dolor y una mejoría de la funcionalidad de la rodilla.

Las recomendaciones para ensayos clínicos en artrosis indican la conveniencia de utilizar un grupo control, aunque no se pueden extraer conclusiones claras de los estudios controlados frente a placebo, ya que el control tiene una viscosidad diferente del verdadero, por lo que el carácter ciego del investigador puede no haberse mantenido durante el estudio. Esto podría afectar a algunas medidas de desenlace, como la necesidad de tratamientos adicionales y la valoración global por el investigador²³.

Si la comparación se hace entre un analgésico por vía oral (que puede beneficiar a ambas rodillas) y un fármaco/producto sanitario de administración intraarticular (que única o preferentemente tiene efecto sobre una rodilla), podría producirse un sesgo a favor del fármaco administrado por vía oral²⁴. Henderson et al²⁵ no consiguieron demostrar diferencias en un estudio controlado frente a placebo. Este estudio de 6 meses tiene un elevado porcentaje de abandonos lo que puede tener como consecuencia una potencia insuficiente para detectar diferencias entre los pacientes que completaron el estudio.

Recientemente Huskinsson et al²⁶ compararon AH y placebo con el objetivo de establecer si el producto es eficaz en artrosis de rodilla. Este estudio demostró claramente que un ciclo de cinco inyecciones semanales de AH era eficaz, superior al placebo y aceptado por los pacientes con artrosis de rodilla, confirmando los resultados de otros muchos estudios que han demostrado resultados similares.

Especial relevancia tiene un estudio reciente¹² que compara un ciclo de cinco inyecciones de AH frente a otras cinco intraarticulares de placebo y frente a naproxeno por vía oral de forma continuada. El AH fue superior a placebo y al menos tan eficaz como el naproxeno por vía oral.

Se puede concluir que la medida de desenlace más importante para este tipo de tratamientos es el grado de dolor relatado²⁴. En nuestro estudio, la mejoría más acusada se observó en el dolor de la rodilla tratada con puntuaciones finales próximas a un estado no sintomático.

El elevado porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta $> 40\%$, así como el de respuesta a largo plazo, pone de manifiesto en este estudio una eficacia similar a la descrita en otros estudios controlados y no controlados. Namiki et al²⁷ describieron una respuesta excelente/buena en el 57,8% de los pacientes. Los resultados de nuestro estudio demuestran que un ciclo de cinco inyecciones de AH por vía intraarticular con periodicidad semanal es eficaz en el 64% de los pacientes al menos hasta 6 meses después de terminar el tratamiento.

De acuerdo con los datos farmacocinéticos del AH administrado de forma exógena, el AH comienza a abandonar el espacio articular 2 h después de su administración y se ha eliminado por completo al cabo de 4 días²⁸. El hecho de que los beneficios terapéuticos sean más duraderos que su permanencia en el organismo justifica la hipótesis de que el mecanismo de acción va mucho más allá que un efecto mecánico. De hecho, hay una tendencia a aceptar que el efecto terapéutico del AH se debe a una combinación de sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas^{29,12}.

En la actualidad se dispone de varios preparados de AH para la viscosuplementación en artrosis, que difieren en el peso molecular y en su origen (biotecnología frente a extracción animal). En relación con la importancia del peso molecular, se ha identificado un receptor de membrana³⁰ que podría permitir la acción del AH mediante un mecanismo que depende del peso molecular. Según esto, el AH de elevado peso molecular sería más eficaz en el tratamiento de la artrosis; sin embargo, no hay estudios comparativos entre las diferentes formulaciones de AH en sus dosis recomendadas y en el mismo grupo de pacientes.

El peso molecular y la viscosidad no están directamente relacionados. La concentración de AH tiene un mayor peso específico sobre la viscosidad del LS que su peso molecular³¹. Los cambios en las propiedades reológicas del LS en artrosis se atribuyen principalmente a las bajas concentraciones de AH y no a un déficit de AH de peso molecular elevado.

El AH utilizado en este ensayo presenta un excelente perfil de seguridad, evitando cualquier tipo de reacciones relacionadas con el origen animal de

otros preparados. Los resultados obtenidos en este estudio confirman esta información, ya que la incidencia de acontecimientos adversos relacionados de etiología desconocida fue del 2,7%.

Ya se ha demostrado en estudios preclínicos⁸ que es posible restablecer los bajos valores de AH en la articulación artrósica mediante la administración exógena de AH. El grado de distribución del AH administrado depende de la proporción entre AH endógeno y cantidad utilizada. Cuanto mayor es esta proporción, mayor es la cantidad de AH distribuido.

A pesar de que existe una importante acción mecánica, una vez dentro de la articulación, el AH produce varios efectos: *a*) actividad antiinflamatoria: el AH de alto peso molecular inhibe la migración y quimiotaxis de leucocitos, fagocitos, así como la adherencia y la proliferación inducida por mitógenos, y *b*) actividad analgésica: el AH produce un efecto modulador del dolor mediante la reducción de moléculas hiperálgicas como prostaglandinas E2 y bradicininas.

Algunos autores indicaron que en pacientes con grados leves de artrosis obtenían mejores tasas de respuesta que con mayor grado de afección³⁴, mientras que otros concluían que la gravedad radiográfica de la artrosis no afectaba a la eficacia de los resultados³⁵, al igual que los resultados obtenidos en nuestro estudio. La eficacia del tratamiento con AH es independiente del grado radiológico basal de la artrosis. Sin embargo, las diferencias entre la situación basal y postratamiento aparecen antes en artrosis leves y moderadas que en el grupo de pacientes con artrosis grave, en el que es necesario esperar un período de 6 meses para obtener una mejora significativa.

La terapia intraarticular con AH retrasa el proceso degenerativo de la artrosis. Se ha observado que la administración de AH muy purificado retrasa igualmente el catabolismo de los condrocitos eliminando sustancias tóxicas del espacio articular a través del sistema linfático. Este mecanismo justificaría la reducción observada en el deterioro del cartílago gracias al tratamiento intraarticular con AH³⁵.

En conclusión, la terapia con AH parece que es una alternativa eficaz, segura y bien tolerada para el tratamiento de la artrosis de rodilla, con al menos 6 meses de duración de los efectos. Los datos de este estudio apoyarían, además, la tendencia actual de considerar el AH como un tratamiento sintomático de acción lenta (SYSADOA). El estudio de esta terapia a través de ensayos controlados, a largo plazo (2-4 años), con ciclos repetidos cada 6 meses permitirá analizar si, como algunos autores indican, el AH es además capaz de retrasar los procesos degenerativos de la artrosis y estudiar así su posible efecto como modificador del curso de la enfermedad.

Bibliografía

1. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J Rheumatol* 1993;20:19-24.
2. Balazs EA. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Helfet J, editor. *Disorders of the knee*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott, 1974; p. 63-75.
3. Gardner DL. The nature and cause of osteoarthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:6363, 418-24.
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
5. Scott DL, on behalf of Joint Group of the BSR and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and the knee. *J Roy Coll Phys Lond* 1993;27:391-6.
6. Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular glucocorticoid injections in joint diseases. *Ugeskr Laeger* 1999;161:582-6.
7. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994;21(WHO/ILAR Suppl):65-71.
8. Balazs EA, Delinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20:3-9.
9. Adams MS. An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, Hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20:16-8.
10. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Bailliere's Clin Rheum* 1997;11:769-94.
11. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:213-6.
12. Altman D, Moskowitz R, and the Hyalgan® Study Group. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2203-12.
13. Gecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987;5:137-41.
14. Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:269-73.
15. Leardini G, Mattara L, Franceschini M, Perbellini A. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:375-81.
16. Puhl W, Bernau A, Greiling H, Köpcke W, Pflörringer W, Steck KJ, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicentre, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:233-41.
17. Graf J, Neusel E, Schneider E, Niethard FU. Intra-articular treatment with hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee joint: a controlled clinical trial versus mucopolysaccharide polysulfuric acid ester. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:367-72.
18. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis. State-of-the-art review. *J Rheumatol* 1993;20(Suppl 39):10-5.
19. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
20. Insall JN, Dorr KN, Scott RD, Scott N. Rationale of the knee society clinical rating system. *Clin Orthop* 1989;248:13-4.
21. Naranjo CA, Bustos V, Selers EM, Sandor P, Ruiz J, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

22. Siegel S. The case of k related samples. In: Anker JD, editor. Nonparametric statistics for the behavioural sciences. Mexico: McGraw-Hill, 1988; p. 168-89.
23. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:97-103.
24. Doherty M, Jones A. Design of clinical trials in knee osteoarthritis: practical issues for debate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6:371-3.
25. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single center double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994;53:529-34.
26. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999;38: 602-7.
27. Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Therapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharm Ther* 1982;20:501-7.
28. Antonas KN, Fraser JRE, Muirden KD. Distribution of biologically labelled hyaluronic acid injected into joints. *Ann Rheum Dis* 1973;32:103-11.
29. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12: 75-82.
30. Culty M, Miyake K, Kincade PW, Silorski E, Butcher EC, Underhill C. The hyaluronate receptor is a member of the CD44 (HCAM) family of cell surface glycoproteins. *J Cell Biol* 1990;111:2765-74.
31. Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? *J Rheumatol* 1994;21:271-301.
32. Adams M. Viscosupplementation as an alternative to conventional treatment for the management of osteoarthritis of the knee. *J Clin Rheumatol* 1999;5:S18-23.
33. Wobig M, Beks P, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Open-label multicenter trial of the safety and efficacy of viscosupplementation with Hylan G-F 20 (Synvisc) in primary osteoarthritis of the knee. *J Clin Rheumatol* 1999;5:S24-31.
34. Ghosh P, Holbert C, Read R, Armstrong S. Hyaluronic acid (Hyaluronan) in experimental osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22:155-7.
35. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:153-60.