

## Ácido hialurónico de administración intraarticular para el tratamiento de la gonartrosis en pacientes que no responden al tratamiento médico o fisioterapéutico habitual y sin indicación quirúrgica, o con contraindicaciones a los AINE (Abril 2002).

---

El ácido hialurónico es un polisacárido glicosaminoglicano, localizado en el líquido sinovial y en el cartílago que favorece el mantenimiento de la integridad articular. En los pacientes con artrosis se ha observado una disminución de la concentración de ácido hialurónico y de la viscosidad del líquido sinovial. Se ha sugerido que la administración intraarticular de ácido hialurónico exógeno podría, además de mejorar la viscosidad sinovial, disminuir la inflamación y producir otros efectos locales beneficiosos; el ácido hialurónico exógeno permanece en la articulación durante pocos días hasta que es degradado por enzimas y radicales libres en los tejidos que envuelven las articulaciones, drenado por vía linfática, metabolizado en el hígado y eliminado por vía renal. Hay diferentes derivados del ácido hialurónico comercializados en España para uso terapéutico en humanos, pero el único que ha sido autorizado como medicamento es la especialidad Hyalgan<sup>®</sup> y el resto sólo están autorizados como productos sanitarios (Adant<sup>®</sup>, Go-on<sup>®</sup>, Orthovisc<sup>®</sup>, Ostenil<sup>®</sup>). Todos estos preparados tienen diferentes procedencias y procesos de obtención, concentraciones, posologías y pesos moleculares; dado que no hay estudios comparativos, no se puede asegurar que sean bioequivalentes ni terapéuticamente equivalentes. La especialidad Hyalgan<sup>®</sup> es una solución de hialuronato sódico de peso molecular relativamente bajo (500.000-730.000 daltons) en comparación con otros productos (6.000.000 daltons).

### Eficacia

En estudios artroscópicos se han observado efectos del ácido hialurónico sobre la morfología y la estructura de la membrana sinovial y el cartílago, así como sobre diferentes marcadores de inflamación. También se dispone de varios ensayos clínicos en los que se ha comparado la eficacia del ácido hialurónico con placebo, AINE, corticoides y orgoteína en pacientes con gonartrosis. No obstante, hay que destacar varias limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos: el número de pacientes incluidos ha sido reducido (con frecuencia menos de 100 pacientes), la población ha sido heterogénea en cuanto a los estadios de la enfermedad, la variable principal también ha variado según los estudios, y el seguimiento a menudo ha sido corto (máximo de 6 a 12 meses). Finalmente, faltan ensayos comparativos con paracetamol u otros analgésicos sin actividad antiinflamatoria. La valoración de sus resultados es la siguiente:

(1) Ensayos controlados con placebo y AINE: los resultados son contradictorios. En dos ensayos clínicos con alrededor de 100 pacientes cada uno el ácido hialurónico fue más eficaz que el placebo para aliviar el dolor y, en menor medida, para mejorar la funcionalidad de la articulación; pero en otro con 90 pacientes no se observaron diferencias. Por otra parte, en el ensayo clínico que ha incluido a más pacientes se observó en "el análisis por protocolo" una mejoría del dolor medido con una escala analógica visual (EAV) a las 26 semanas, en comparación con el grupo placebo (diferencia media 8,8 mm; pacientes con reducciones de EAV > 20 mm: ácido hialurónico 56% y placebo 41%), pero no se documentaron diferencias en comparación con el grupo tratado con naproxeno. Además, el ensayo tiene la limitación



de unas pérdidas elevadas (inicialmente se seleccionaron 495 pacientes y finalmente sólo se incluyeron 332) y que en "el análisis por intención de tratar" no se observaron diferencias entre los grupos tratados con ácido hialurónico y con placebo.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado de diseño factorial que incluyó a 120 pacientes con artrosis de rodilla y en el que se comparó el tratamiento con ácido hialurónico, con un AINE (diclofenaco), con la combinación de ambos y con placebo. A las 4 semanas se observó una disminución del dolor (escala analógica visual) y una mejoría funcional (escala de WOMAC) en los tres grupos de tratamiento farmacológico; los autores del estudio concluyeron que el ácido hialurónico era tan efectivo como los AINE. Una revisión crítica de este ensayo, incluido un reanálisis de los resultados, ha concluido que no se puede afirmar que la eficacia del ácido hialurónico sea superior al placebo. En la misma revisión se analizan los tres ensayos clínicos con ácido hialurónico que han incluido a más pacientes y se llega a la misma conclusión.

(2) Ensayos comparativos con corticoides intraarticulares: los resultados obtenidos son similares, pero hay que tener en cuenta que no había un grupo control con placebo y que las pruebas sobre la eficacia de los corticoides en esta indicación son limitadas. En tres ensayos clínicos de 90, 63 y 36 pacientes, respectivamente, comparativos con metilprednisolona (40 mg) o triamcinolona (20 mg), la mejoría sintomática fue equivalente; la disminución del dolor más rápida con el corticoide, y la duración del efecto más prolongada con el ácido hialurónico.

## **Toxicidad**

La toxicidad del ácido hialurónico se relaciona sobre todo con la vía y la técnica de administración. Tiene las contraindicaciones propias de las inyecciones intraarticulares; también está contraindicado en personas alérgicas a las proteínas de ave, porque se obtiene de la cresta de gallo. Es necesario que la inyección se haga en condiciones de asepsia con el fin de reducir el riesgo de artritis infecciosa. Se han descrito signos de inflamación articular local transitoria durante 3 o 4 días y casos aislados de sinovitis grave y de anafilaxia. En un ensayo comparativo con naproxeno el dolor de la inyección del ácido hialurónico provocó la retirada de un 4% de los pacientes —y fue grave en un 3%— en comparación con un 8,6% de los pacientes tratados con naproxeno que se retiraron debido a efectos adversos gastrointestinales. Por otra parte, en un ensayo clínico comparativo con triamcinolona se registraron signos de inflamación articular local en el 47% respecto a un 22% en los pacientes tratados con el corticoide intraarticular. La pauta de tratamiento en 5 inyecciones aumenta el riesgo de efectos adversos, sobre todo si se tiene en cuenta que los corticoides se suelen administrar en una dosis única.

## **Indicaciones autorizadas, dosificación y coste**

El ácido hialurónico está autorizado para el tratamiento sintomático del dolor en la artrosis de rodilla. Se presenta en jeringas monodosis con 20 mg de inyección intraarticular; se recomienda administrar una dosis semanal durante 5 semanas. El coste (P.V.P) de una dosis de 20 mg es de 63,85 €. El coste de un tratamiento completo (5 inyecciones) es de 319,25 € (53.119 ptas) y el coste diario durante el período de tratamiento (35 días) es de 9,12 € (1.517 ptas). El coste diario aproximado de un tratamiento con 1 g de paracetamol (0,18 €; 30 ptas) o 150 mg de diclofenaco (0,36 €; 60 ptas) y el coste de una inyección de 40 mg de metilprednisolona (0,70 €; 117 ptas) son muy inferiores.

## Alternativas de comparación (paracetamol, AINE, inyección intraarticular de corticoides)

	Similitudes y diferencias (ventajas e inconvenientes del ácido hialurónico)		
	analgésicos (paracetamol)	AINE	corticoides
Eficacia	?	No es mejor	No es mejor
Toxicidad	Inconveniente (toxicidad local)	Inconveniente (toxicidad local) Ventaja (sin toxicidad digestiva)	Similar
Conveniencia	Inconveniente (vía)	Inconveniente (vía)	Inconveniente (n° inyec)
Coste	Inconveniente	Inconveniente	Inconveniente

**Conclusión.-** Hasta ahora no se ha demostrado de manera concluyente que el ácido hialurónico administrado por vía intraarticular sea más eficaz que placebo. En cualquier caso, su eficacia sería marginal o bien no superior a la de otras alternativas, como analgésicos, AINE o corticoides de administración intraarticular, y tendría una relación coste-efectividad muy desfavorable. Por otra parte, tiene los riesgos y las incomodidades propias de la inyección intraarticular repetida y puede producir reacciones anafilácticas. Se ha sugerido que puede ser una alternativa en algunos pacientes, pero de momento no se ha identificado qué pacientes se podrían beneficiar más del tratamiento. Como en otras situaciones en las que hay incertidumbre sobre la eficacia de un tratamiento, creemos que los pacientes a los que se les quiera ofrecer se deberían incluir en ensayos clínicos controlados.

### Bibliografía

- Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of knee. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2002;162: 292-298. <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/162/3/292>
- Felson DT, Anderson JJ. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis. Hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med* 2002;162: 245-247. <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/162/3/245>
- Anónimo. Hyaluronan or hylans for knee osteoarthritis? *Drug Ther Bull* 1999;37:71-72. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10696690&query\\_hl=6&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10696690&query_hl=6&itool=pubmed_docsum)
- Anónimo. Hyaluronan injections for osteoarthritis of the knee. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40: 69-70. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9664931&query\\_hl=11&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9664931&query_hl=11&itool=pubmed_docsum)
- Wen DY. Intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2000;62:565-570. <http://www.aafp.org/afp/20000801/565.html>
- Altman RD, 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; 25:2203-2212. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9818665&query\\_hl=15&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9818665&query_hl=15&itool=pubmed_docsum)
- Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;4:371-381. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11399102&query\\_hl=17&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11399102&query_hl=17&itool=pubmed_docsum)
- Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular

sodium hyaluronate in knee arthrosis. ORTHOVISC study group. Clin Orthop Relat Res 2001;385:130-43.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11302304&query\\_hl=19&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11302304&query_hl=19&itool=pubmed_docsum)

9. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergamini G, Mori G, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing effects of sodium hyaluronate and methylprednisolone acetate in osteoarthritis. Rheumatology (Oxford) 2001; 2:158-69.  
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/40/2/158>
10. Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. Drug Saf 2000;2:115-130.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10945374&query\\_hl=29&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10945374&query_hl=29&itool=pubmed_docsum)
11. Walker-Bone K, Javaid K, Arden N, Cooper C. Medical management of osteoarthritis. BMJ 2000;321:936-940. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/321/7266/936>
12. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. Ann Rheum Dis 1996;55:424-431.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8774159&query\\_hl=33&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8774159&query_hl=33&itool=pubmed_docsum)
13. Pietrogrande V, Melanotte P, D'Angelo B, Perbellini A. Hyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articular injected for treatment of the osteoarthritis of the knee. Curr Ther Res 1991;50:591-601.
14. Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intraarticular hyaluronic acid compared to intraarticular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 1995;3:269-273.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8689462&query\\_hl=41&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8689462&query_hl=41&itool=pubmed_docsum)
15. Leardini G, Mattara L, Franceschini M. Intra-articular sodium hyaluronate in gonarthrosis. Controlled study versus metlyprednisolone acetate. Clin Exp Rheumatol 1991;9:375-381.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1934686&query\\_hl=43&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1934686&query_hl=43&itool=pubmed_docsum)