

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

# CONSENSO REGIONAL CENTROAMERICANO Y DEL CARIBE SOBRE EL USO DE LA VISCOSUPLEMENTACIÓN EN EL MANEJO MULTIMODAL DEL PACIENTE CON OSTEOARTROSIS

Carrillo Rigueros, Franklin<sup>1</sup>; Castro Majano, William<sup>2</sup>; Contreras Soares, Fernando<sup>3</sup>; De Peña Rojas, Servio<sup>4</sup>; García, Andrés Nicolás<sup>5</sup>; Guerrero De León, Estela<sup>6</sup>; Ivancovich Cruz, Rodolfo<sup>7</sup>; Lee Choy, Luis<sup>8</sup>; Quiñonez Magaña, Luis<sup>9</sup>; Ruiz Pitano, Marcos<sup>10</sup>; Sosa Sagastume, Eddy<sup>11</sup>; Villanueva García, Andrés<sup>12</sup> y Villatoro Bran, Sergio<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Complejo Metropolitano Arnulfo Arias Madrid, Unidad de Ortopedia, Panamá.

<sup>2</sup> Instituto Hondureño de Seguridad Social, Unidad de Ortopedia, Honduras.

<sup>3</sup> Hospital San Juan de Dios, Unidad de Artroscopia, Costa Rica.

<sup>4</sup> Sociedad Dominicana de Ortopedia, Presidente, Santo Domingo, República Dominicana.

<sup>5</sup> Hospital Metropolitano de Santiago, Unidad de Ortopedia, Santiago, República Dominicana.

<sup>6</sup> Universidad de Panamá, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá.

<sup>7</sup> Clínica de Especialidades Ortopédicas del Hospital CIMA, San José, Costa Rica.

<sup>8</sup> Complejo Metropolitano Arnulfo Arias Madrid, Unidad Artroscopia, Panamá.

<sup>9</sup> Hospital Militar Central, Unidad de Ortopedia, El Salvador.

<sup>10</sup> Sociedad Panameña de Ortopedia y Traumatología, Director Científico.

<sup>11</sup> Hospital Nacional de Ortopedia Jorge Von Ahn, Unidad de Artroscopia, Guatemala.

<sup>12</sup> Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Unidad de Ortopedia, El Salvador.

<sup>13</sup> Asociación Guatemalteca de Artroscopia, Presidente.

**Resumen:** Se realizó una reunión de expertos centroamericanos y del caribe, con el apoyo de la Sociedad Latinoamericana de Ortopedia y Traumatología (SLAOT), que tuvo como objetivos la revisión de la evidencia publicada sobre la viscosuplementación con ácido hialurónico (AH), en el manejo multimodal de la osteoartrosis (OA) de rodilla y la generación de las bases de un consenso al respecto.

1. Un paciente candidato a viscosuplementación es aquel que no es candidato a cirugía, pero que necesita aliviar el dolor, mejorar la función y la calidad de vida.

2. La viscosuplementación es un tratamiento efectivo para la OA de rodilla con efectos benéficos sobre el dolor, función y evaluación global del paciente, en diferentes períodos postinyección, pero especialmente 5 a 13 semanas después de la aplicación [1].
3. La producción IL-1 $\beta$  estimulada por la actividad de las metaloproteinasas (MMP) en el tejido osteoartrítico se reduce en presencia de AH de alto peso molecular (Synvisc®). El grado de inhibición no depende del grado de OA [2].
4. Hylan GF-20 mejora la integridad del cartílago y disminuye la formación de osteofitos en modelos animales de OA, gracias a la reparación del cartílago por aumento del colágeno tipo II y por la inhibición de la degradación mediada por IL-1 $\beta$  [3].
5. Basado en revisiones sistemáticas, se puede concluir que aunque difieren en muchos métodos para determinar la calidad individual de los estudios, cada metaanálisis ofrece nivel 1 de evidencia para respaldar la eficacia del AH en pacientes seleccionados con OA [4].
6. Los pacientes que reciben Hylan GF-20 para el dolor de rodilla tienen una reducción significativa en el dolor, con alivio más temprano y por período más prolongado que con hialuronato de sodio, aumentando la satisfacción del paciente y la efectividad clínica [5].
7. Los pacientes con lesión meniscal pueden experimentar un mayor alivio del dolor y movilidad funcional luego de la adición de ácido hialurónico a la artroscopia, que el procedimiento quirúrgico solo [5].
8. En pacientes con OA sintomática, el Hylan GF-20 tiene un efecto benéfico sobre la preservación del cartílago 6 meses después de su administración [6].
9. En pacientes candidatos a RTR, la administración de Hylan GF-20 puede dilatar el tiempo al procedimiento quirúrgico [7].
10. La viscosuplementación con Synvisc® en el tratamiento de la OA de rodilla es segura y efectiva, además puede reducir los costos directos e indirectos relacionados con la enfermedad [8]. Evidencia del Hylan GF-20 en retraso de cirugía y condroprotección.
11. Evidencias obtenidas mediante pruebas de resonancia magnética han demostrado el efecto de Hylan GF-20 sobre la reducción de la pérdida de cartílago articular, lo que demuestra que el tratamiento con este tipo particular de viscosuplementación no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también parece retrasar el curso natural de la osteoartrosis.

**Palabras claves:** Ácido hialurónico, artrosis, osteoartritis, viscosuplementación, peso molecular, condroprotección. Fuente: MESH.

Recibido: 18 Febrero 2016. Aceptado: 4 Septiembre 2016. Publicado: 14 Octubre 2016.



## CENTRAL AMERICA AND CARIBBEAN CONSENSUS ON USE OF VISCOSUPPLEMENTATION FOR OSTEOARTHRITIS: MULTIMODAL TREATMENT

**Abstract:** A meeting of Central American and Caribbean experts was held with the support of the Latin American Society of Orthopedics and Traumatology (SLAOT), which aimed to review the published evidence on viscosupplementation with hyaluronic acid (HA) in the multimodal management of osteoarthritis (OA) of the knee and generating the basis for a consensus.

1. A patient viscosupplementation candidate is one who is not a candidate for surgery, but you need to relieve pain, improve function and quality of life.
2. Viscosupplementation is an effective treatment for OA of the knee with beneficial effects on pain, function and patient global assessment at different post injection periods but especially 5-13 weeks after application [1].
3. IL-1 $\beta$  production stimulated by metalloproteinases (MMPs) activity in osteoarthritic tissue is reduced in the presence of high molecular weight HA (Synvisc). The degree of inhibition is not dependent on the degree of OA [2].
4. Hylan GF-20 improves the integrity of cartilage and osteophyte formation decreases in animal models of OA due to cartilage repair by increased collagen type II and the inhibition of degradation mediated by IL-1 $\beta$  [3].
5. Based on systematic reviews, one can conclude that although differing in many ways to determine the individual quality of the studies, each meta-analysis provides level 1 evidence to support the efficacy of AH in selected patients with OA [4].
6. Patients who received Hylan GF-20 for knee pain have a significant reduction in pain, and relief earlier period longer than sodium hyaluronate, increasing patient satisfaction and clinical effectiveness [5].
7. Patients with meniscal injury may experience greater pain relief and functional mobility after the addition of hyaluronic acid to the arthroscopy surgical procedure that alone [5].
8. In patients with symptomatic OA, the Hylan GF-20 has a beneficial effect on cartilage preservation six months after administration [6].
9. In patients for TKR, administration of Hylan GF-20 may delay the time the surgical procedure [7].
10. Viscosupplementation with Synvisc in treatment of knee OA, is safe and effective also can reduce direct and indirect costs associated with the disease [8]. There is evidence of Hylan GF-20 and chondroprotection delay surgery.



11. Evidence obtained by MRI tests have shown the effect of Hylan GF-20 on the reduction of articular cartilage loss, demonstrating that treatment with this particular type of viscosupplementation not only improves the quality of life of the patient but also it appears to slow the natural course of Osteoarthritis.

**Key words:** Hyaluronic acid, arthritis, osteoarthritis, viscosupplementation, molecular weight, chondroprotection. Source: MESH.

## METODOLOGÍA

La propuesta de obtener un Consenso Regional Centroamericano y del Caribe sobre el uso de la viscosuplementación en el manejo multimodal del paciente con osteoartrosis, nace por iniciativa conjunta de la Sociedad Panameña de Ortopedia y Traumatología, la Sociedad Dominicana de Ortopedia y la Asociación Guatemalteca de Artroscopia, quienes convocaron a un grupo de expertos conformado por 11 ortopedas de la región y 1 farmacólogo, seleccionados por su experiencia profesional y formación académica.

- I. La metodología propuesta por el grupo desarrollador se puede resumir en los siguientes pasos:
- II. Realización de una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed.
- III. La selección de los artículos se basó en dos criterios: idioma de publicación, inglés o castellano y publicaciones en revistas indexadas con revisión por pares.
- IV. Selección de los artículos definitivos en dos líneas: evidencia clínica y estudios en modelos experimentales.
- V. Los artículos seleccionados por el grupo desarrollador, fueron asignados según especialidad a cada miembro del grupo para su análisis crítico y evaluación de la calidad metodológica.

- VI. En una reunión de consenso cada miembro presentó un resumen crítico del artículo asignado, sólo en caso de que cumpliera con el criterio de calidad metodológica. Tras cada exposición se establecía un periodo de discusión, llegando a conclusiones sobre la calidad y pertinencia de la evidencia presentada que permitiera extraer y resumir las directrices prácticas consensuadas.

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más común en los adultos en todo el mundo y representa uno de los problemas de salud más frecuentes para las personas mayores y de mediana edad [9]. En Latinoamérica, la prevalencia de la enfermedad se estima en 7.3%, según la extrapolación de datos poblacionales de Estados Unidos a los países de la región [10]. La OA de rodilla es el tipo más común de OA, y llega a ser del 6% de todos los adultos, con una incidencia entre personas mayores de 70 años estimada en 1% por año y con una prevalencia entre los 70 a 74 años de edad de hasta del 40%, aunque si el diagnóstico se basa en síntomas y signos clínicos, la prevalencia es menor (10%). La evidencia radiológica típica de la OA de rodilla no siempre se correlaciona con los síntomas; de hecho, sólo el 15% de los pacientes con signos radiológicos de OA de rodilla se quejan de dolor [11].

La OA es un desorden progresivo caracterizado por destrucción del cartílago articular y del

hueso subcondral, además de cambios sinoviales importantes. La progresión del daño articular se ha relacionado con un desequilibrio entre las vías que median la degradación del cartílago y aquellas que regulan su reparación. Observaciones recientes señalan que las vías moleculares catabólicas y anabólicas ejercen una constante interacción para regular el remodelado articular. Cuando predomina la primera de las vías, en las que están implicados factores y mediadores como: metaloproteinasas, el ligando activador del receptor nuclear del factor-kappa B (RANKL), catepsina K, IL-1, TNF- $\alpha$  y óxido nítrico; se induce la enfermedad erosiva. En contraposición, la implicación de la vía anabólica a través de mediadores específicos (factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, por sus siglas en inglés) y citosinas antiinflamatorias, favorece la formación ósea [12].

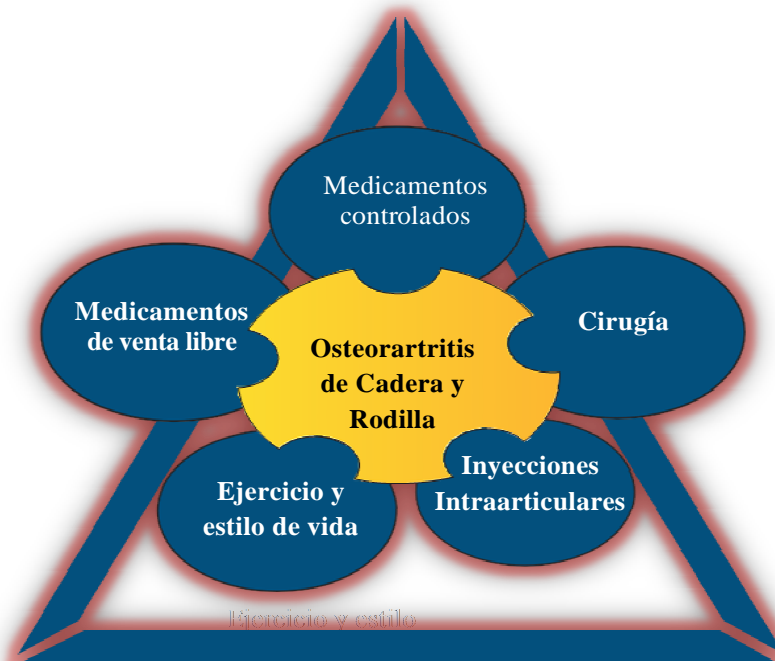
Una vez que los pacientes desarrollan la OA, padecen la enfermedad por el resto de sus vidas y, generalmente, la intensidad del dolor y la discapacidad aumenta progresivamente, la calidad de vida disminuye y aumentan el riesgo de una mayor morbilidad [9-18]. La frecuencia y la cronicidad de la OA, sumadas a la ausencia de medidas

preventivas o a una cura eficaz, hacen de esta enfermedad una carga económica considerable, tanto para los pacientes como

para los sistemas de atención de salud [9-20]. Por lo tanto, el objetivo del abordaje terapéutico actual de la OA es aliviar los signos y síntomas de la enfermedad y, si es posible, disminuir su progresión, todo con el fin de mejorar la calidad de los sujetos afectados con esta enfermedad.

Las diferentes guías de tratamiento (*Osteoarthritis Research Society International - OARSI; American College of Rheumatology - ACR; European League Against Rheumatism - EULAR*) establecen que el manejo óptimo de la OA requiere la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas [16-19]. Es de gran importancia determinar con precisión la percepción que cada persona tiene de su bienestar o malestar, independientemente de los parámetros clínicos definidos por el médico tratante para de esta manera determinar el impacto que el tratamiento pueda tener sobre el bienestar del paciente. El manejo multimodal de la OA, definido en 1997 por Creamer y Hochberg y vigente en la actualidad, plantea un abordaje en forma de pirámide en el que se pueden asociar, en cualquier momento del abordaje terapéutico y no solamente en estadios tempranos de la enfermedad, analgésicos tópicos e inyecciones intraarticulares de corticosteroides o viscosuplementación con ácido hialurónico [20].

**Ver Cuadro No. 1.**



El ácido hialurónico (AH) es un glucosaminoglucano de origen natural y un



componente del líquido sinovial y de la matriz del cartílago articular. Las células sinoviales, fibroblastos y condrocitos sintetizan y secretan AH en la articulación. El AH aumenta la viscosidad y la naturaleza elástica del líquido sinovial, lo que le confiere actividad como lubricante durante los movimientos lentos de las articulaciones y como amortiguador durante los movimientos articulares rápidos (Brockmeier y Shaffer, 2006). El AH es el responsable de estas características de flujo no newtoniano del líquido sinovial y le confieren capacidad de adaptación para reducir el estrés y la fricción sobre el cartílago articular. Adicional a sus funciones mecánicas, el AH ejerce acciones que ayudan a prevenir la invasión de células inflamatorias en el espacio articular; así como también, cumple funciones de remoción de desechos y disponibilidad de nutrientes [14, 15].

El líquido sinovial de las articulaciones artrósicas no posee las mismas cualidades de viscoelasticidad de una articulación sana. Se describe que en pacientes con OA, las articulaciones afectadas presentan inflamación sinovial, lo que conduce a aumento de la permeabilidad del AH fuera del espacio sinovial. Además, los niveles elevados de radicales libres, citoquinas inflamatorias y enzimas proteolíticas en rodillas artrósicas alteran las características y funciones del AH, contribuyendo a la progresión de la OA. Datos relacionados con este punto indican que la rodilla de un adulto normal contiene aproximadamente 3.0 ml de líquido sinovial, con una concentración de AH de 2.5 a 4.0 mg/ml, que disminuye durante la progresión de la enfermedad. El peso molecular medio de AH en el líquido sinovial es de 5 millones a 7 millones de Da (Daltons). En la OA, la concentración y el peso molecular de AH se reducen entre un 33% y un 50%, resultando en mayor degeneración del cartílago articular y daño a la articulación. En resumen, en la OA, tanto el peso molecular como la concentración de AH disminuyen [15].

La viscosuplementación es una herramienta valiosa para los ortopedistas en el arsenal del cuidado de los pacientes con OA sintomática. La

idea de la viscosuplementación fue introducida en los años 60; empezó a usarse en caballos de carreras en los años 80 y el primer producto para uso en humanos fue lanzado en 1987 [21]. En 1997 la viscosuplementación con AH intraarticular para el manejo de la OA de rodilla fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). En la actualidad, hay varias formulaciones diferentes de viscosuplementos (hialuronatos e hilanos) producidos por diferentes fabricantes y de diferentes pesos moleculares (Ver Cuadro No. 2.).

Esta diferencia en el peso molecular es de importancia con respecto al volumen/cantidad a aplicarse, al número de inyecciones, al tiempo de permanencia en la articulación, a las propiedades reológicas, a los efectos conjuntos y biológicos y, posiblemente, a los resultados clínicos [15]. A pesar de que los análisis sugieren que los viscosuplementos que son comparables en eficacia con las formas sistémicas de intervención activa, con más reacciones locales, pero menos eventos adversos sistémicos, y que los productos de AH tienen efectos más prolongados que los corticosteroides IA, la revisión Cochrane de 2006 sugiere una evaluación independiente de cada producto [22].

## RELEVANCIA DEL PESO MOLECULAR EN EL MECANISMO DE ACCIÓN Y LAS PROPIEDADES TERAPÉUTICAS DE LOS VISCOSUPLEMENTOS

### POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN

Como ya hemos señalado, las acciones fisiológicas y terapéuticas del AH no radican exclusivamente en sus propiedades mecánicas, sino que también se describen efectos antiinflamatorios que pueden ser medidas por estímulos celulares específicos. Bajo esta premisa se han realizado una serie de estudios empleando modelos experimentales, con la finalidad de describir los posibles mecanismos relacionados con el efecto terapéutico de la viscosuplementación con AH.

Cuadro No. 2. Características de 7 viscosuplementos comercialmente disponibles

	Euflexxa™ Ferring Pharmaceuticals, Parsippany, NJ	Gel-One™ Selkagaku Corporation, Tokyo, Japan	Hyalgan™ Sanofi-aventis Bridgewater, NJ	ORTHOVISC™ DePuy Orthopaedics, Inc, Warsaw, IN	Supartz™ Selkagaku Corporation, Tokyo, Japan	Synvisc™ Genzyme Corporation, Ridgefield, NJ	Synvisc-One™ Genzyme Corporation, Ridgefield, NJ.
Ingredientes activos	Hialuronato sódico	Hialuronato sódico	Hialuronato sódico	Hialuronato sódico	Hialuronato sódico	0.8% Hylan GF-20	0.8% Hylan GF-20
Peso Molecular (kDa)	2400 a 3600	-	615 a 730	2000	600 a 1170	6000	6000
Dosis de inyección (mg)	20	30	20	30	25	16	48
Nº de inyecciones por series	Series de 3 inyecciones por semana	Inyección única hechas por semana	Series de 5 inyecciones	Series de 3 inyecciones por semana	Series de 5 inyecciones hechas por semana	Series de 3 inyecciones por semana	Inyección única
Cantidad por inyeccion (ml)	2.0	3.0	2.0	2.0	2.5	2.0	6.0
Origen	Fermentación	Cresta de gallo	Cresta de gallo	Fermentación bacteriana	Cresta de gallo	Cresta de gallo	Cresta de gallo

Adaptado de Divine JG, et al. *Curr Sports Med Rep.* 2011 Sep-Oct;10(5):279-84.

Uno de los estudios desarrollados buscaba determinar si los efectos de la adición de AH de bajo, mediano y alto peso molecular, modificaba la síntesis del AH *in vitro*, empleando fibroblasto sinoviales humanos. Cabe señalar que en este estudio se emplearon diferentes líneas celulares de fibroblastos, obtenidas durante biopsias o cirugías de reemplazo de rodilla practicadas a sujetos sanos, sujetos con diagnóstico de artritis reumatoide y OA. Los resultados obtenidos demostraron que el AH de alto peso molecular estimuló la síntesis de AH de forma dosis dependiente en todas las líneas celulares utilizadas. Sin embargo, la estimulación fue particularmente mayor cuando se ensayó frente a muestras obtenidas de pacientes con diagnóstico de OA, donde se observó un efecto estimulador del 170% sobre el valor control. Contrario a lo observado con la exposición de AH de alto peso molecular, las preparaciones de bajo y mediano peso molecular (<500.000 Da) mostraron poco o ningún efecto estimulador, por el contrario, con la incubación de altas concentraciones de estas preparaciones se observó una supresión de la biosíntesis de AH, particularmente en células

de sujetos sanos y pacientes con OA. Es así como los autores concluyen que la síntesis de AH por parte de los fibroblastos está determinada por la concentración y el peso molecular del AH presente en el entorno extracelular.

A la luz de estos resultados, los autores plantean la hipótesis en la que señalan que el AH de alto peso molecular posee capacidad para agrupar los receptores en la membrana celular, modulando de esta manera la máxima actividad del receptor, mientras que la interacción del AH de bajo peso molecular con los mismos receptores, no es capaz de agrupar las proteínas de la membrana celular y la señalización difiere fuertemente de la inducida por AH de alto peso molecular en las mismas células.

En la actualidad se conoce que muchos de los efectos del AH están determinadas por la interacción con receptores presentes en la superficie celular, tres de los cuales se han caracterizado molecularmente, a saber, CD44, RHAMM e ICAM-1. La unión del ligando AH a sus receptores desencadena eventos de transducción



de señales que, en concierto con otros componentes de la MEC y del citoesqueleto, pueden dirigir el tráfico celular durante los eventos fisiológicos y patológicos. Más allá del reconocimiento de los receptores del AH se ha logrado describir, que en efecto el peso molecular es determinante en las señales intracelulares inducidas por el AH [23].

En este contexto, se demostró que el AH con diferentes tamaños puede inducir en diferentes vías de señalización y que estos aspectos se describen inicialmente en vía de señalización de CD44 y luego en TLR4. Por consiguiente, el AH es capaz de interactuar con diversos receptores como molécula grande con varios millones de Daltons (de alto peso molecular), o bien como molécula de bajo peso; encontrando que los efectos de estos polímeros con diferente peso molecular son marcadamente diferentes. Es así como se ha descrito que la unión del AH de alto peso molecular con el receptor CD-44 media eventos antiinflamatorios, en tanto que fragmentos de bajo peso molecular asociados al mismo receptor, promueven la liberación de citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 por múltiples tipos de células y la proliferación celular. Las señales mediadas por AH de bajo peso molecular pueden ser especialmente relevantes en la configuración de la inflamación estéril. La hipótesis propuesta en la que el agrupamiento de los receptores de membrana es indispensable para mediar eventos antiinflamatorios, aún está vigente y, por lo tanto, se sostiene que la fragmentación del AH es un aspecto crítico en la capacidad de señalización de este disacárido [24, 25].

### EFECTO ANALGÉSICO

En un modelo de algesia experimental, se administró bradicina intraarticular en ratas y se valoró la severidad de dolor como parámetro para medir la eficacia analgésica de cinco preparaciones de AH, que diferían en su origen y peso molecular. Para ello, el AH fue administrado simultáneamente con la bradicinina. Los

resultados de este estudio demostraron que la dosis inhibitoria 50 (ID50) disminuye a medida que aumentan el peso molecular del AH, a la vez que indican que los preparados de AH con un peso molecular mayor de 40 kilodaltons producen efecto analgésico, aunque también enfatizan que un mayor grado de analgesia y un efecto más duradero es inducido por AH con pesos moleculares de 860 y 2 300 kilodaltons. Por otra parte, los autores describen que el AH no se une directamente a los receptores de la bradicinina [12].

En un estudio de modelo animal, se investigaron los efectos del peso molecular del AH intraarticular en la analgesia, luego de una inyección intraarticular de bradicinina, y se trató de determinar su mecanismo de acción usando AH con peso molecular de 800 mil a 2-3 millones de Da, en el mismo modelo. Se encontró que el AH con peso molecular >40 mil Da produjo un efecto analgésico, y el AH de 860 mil y 2.3 millones de Da producen analgesia de alta y de larga duración [26]. Otro modelo de nocicepción experimental basado en la inducción de inflamación en rodilla de ratas tras la administración intraarticular de carragenina, fue empleado para valorar la actividad analgésica de tres preparados farmacéuticos de AH (Synvisc®, Ortho- visc®, Hyalgan®). En este modelo, se obtuvieron registros de la respuesta nociceptiva aferente cuando las extremidades afectadas eran sometidas a torsión. Los resultados más relevantes revelan que Hyalgan® no redujo la frecuencia de descarga evocada; Orthovisc® no tuvo ningún efecto en las articulaciones normales, pero sí una reducción transitoria de la frecuencia de la descarga evocada en las articulaciones inflamadas. Por el contrario, Synvisc® redujo significativamente (50%) la descarga de impulsos en ambas articulaciones (inflamadas y normales) 50 minutos después de la inyección, y este nivel de descarga se mantuvo hasta el final del período de registro (120-130 minutos después de la inyección). Ver Cuadro 3. Los autores concluyen que las propiedades de viscoelasticidad de las soluciones de AH son



factores determinantes en la reducción de la actividad nerviosa del dolor provocado, tanto en condiciones normales como en las articulaciones inflamadas de ratas [27].

### CONDROPROTECCIÓN

Ya que la OA es en parte mediada por la actividad de metaloproteasas (MMP), una reducción en la secreción de MMP podría reducir el proceso inflamatorio crónico. En un estudio *in vitro* se demostró que la adición de AH inhibe de manera dependiente la secreción de MMPs inducida por IL-1 $\beta$  en explantes de tejido sinovial de pacientes con OA avanzada. Específicamente, Hylan GF-20 disminuyó en un 90% la concentración de MMPs liberadas por IL-1 $\beta$ , y los hialuronatos sódicos de bajo peso molecular fueron eficaces en aproximadamente 20% (el porcentaje de reducción de MMPs no se correlacionó con la masa molecular). En muestras de pacientes con OA moderada expuestos a Hylan GF-20 también hubo una reducción significativa de las MMPs y en muestras de pacientes sin OA, el efecto aunque significativo fue menor ( $p < 0.005$ ).

En otro estudio de modelo animal que evaluó el efecto condroprotector de Hylan GF-20, se indujo la OA mediante transección del ligamento cruzado anterior (LCA) en rodillas de conejos, y luego se evaluó el efecto de Hylan GF-20 cuando se administran tres dosis semanales durante 4 semanas después de la intervención, manteniendo en todo momento un grupo control. Los resultados revelaron que la administración de Hylan GF-20 retarda la progresión de la degeneración del cartílago en el modelo de transección del LCA en conejos que desarrollan OA de leve a moderada. Los efectos más notables identificados en el estudio *in vivo* e *in vitro* fueron marcados sobre regulación a la baja del colágeno tipo II- $\alpha$ 1 (COL2A1), la inhibición del desarrollo de osteofitos, y un aumento potencial de área de cartílago *in vivo*, con la preservación GAG y la inhibición de la expresión de MMP inducida por IL-1b *in vitro* [3].

De estos estudios de modelo animal, se puede concluir que el AH mejora las características de

viscoelasticidad y flujo, promueve la producción de AH endógeno y reduce la nocicepción en modelos experimentales.

### EVIDENCIAS CLÍNICAS QUE AVALAN EL USO DE LA VISCOSUPLEMENTACIÓN ESTUDIOS CLÍNICOS

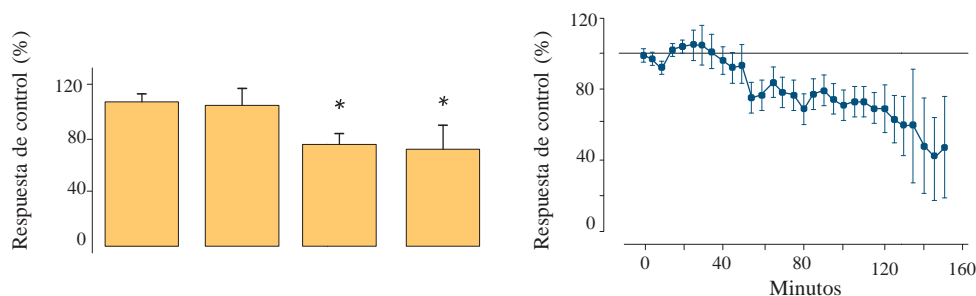
La principal dificultad que se presenta al momento de valorar la evidencia, es que la mayoría de los metaanálisis publicados se han basado en ECA que incluyeron poblaciones donde la severidad de la OA era variable, así como reportan diferencias en otros criterios de inclusión. Por otra parte, las variables evaluadas para determinar la eficacia y los tiempos de tratamiento no siempre eran las mismas para los diferentes autores. Otra limitación importante para el desarrollo de metaanálisis también lo es el propio producto, ya que como hemos podido constatar las características físicas y biológicas del AH pueden variar de acuerdo a la fuente y proceso de obtención; donde además, el peso molecular es una variable que posee implicaciones clínicas de gran relevancia.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado llevado a cabo por Raynauld y col (2005), se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento repetido con Hylan GF-20 [28]. En este estudio participaron 255 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a uno de los brazos del estudio, tratamiento adecuado con Hylan GF-20 o tratamiento médico estándar para la OA de rodilla, según lo establecido en las Guías del Colegio Americano de Reumatología (1995). Los pacientes aleatorizados al grupo de cuidado apropiado con Hylan GF-20 podían recibir más de un curso de la viscosuplementación en la rodilla de estudio (la más sintomática), siempre y cuando estuviera justificado por razones médicas, y podrían recibir tratamiento bilateral si la rodilla contralateral estaba afectada. Se recomendó a los investigadores que el tratamiento sólo debía ser proporcionado cuando el paciente refiriera dolor persistente y recurrente, con un mínimo de cuatro semanas entre los cursos de Hylan GF-20.

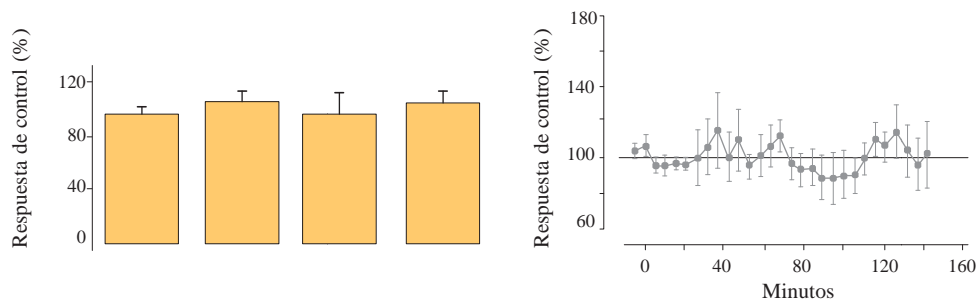
Cuadro No. 3. Reducción de la transmisión de los nervios sensitivos

Reducción de las respuestas sensitivas a los movimientos pasivos de rodillas inflamadas por Hylan, un derivado de ácido hialurónico

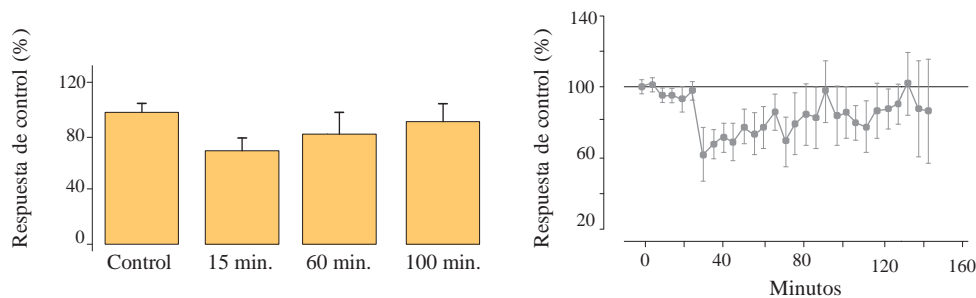
SYNVISC®



HYALGAN®



ORTHOVISC®



\* $p < 0.05$  versus control

- El fémur derecho está fijo; el aspecto medial de la pierna derecha es expuesto
- Se adicionan las sustancias de estudio
- Las fibras articulares nerviosas son estimuladas con movimientos articulares en el rango normal y nocivo usando un medidor de torque

Adaptado de Gomis A, et al. Arthritis Rheum. 2004;50:314-326



Como medida de valoración de la eficacia, se aplicó el índice de capacidad funcional de WOMAC (*The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) en la consulta inicial y evaluaciones posteriores. De los resultados obtenidos en este estudio cabe señalar que en el subgrupo que recibió sólo un curso de tratamiento con viscosuplementación mejoró en un 41%; en tanto que un 35% se beneficiaron al recibir curso repetido con Hylan GF-20 frente al 14% de pacientes en los que se reporta eficacia con la terapia apropiada convencional. Un análisis intergrupar demostró diferencia significativa entre los pacientes tratados con Hylan GF-20, cualquiera de sus modalidades, y el tratamiento apropiado; en tanto que no se observan diferencias significativas entre los grupos donde la sintomatología de la OA fue controlada con la viscosuplementación descrita.

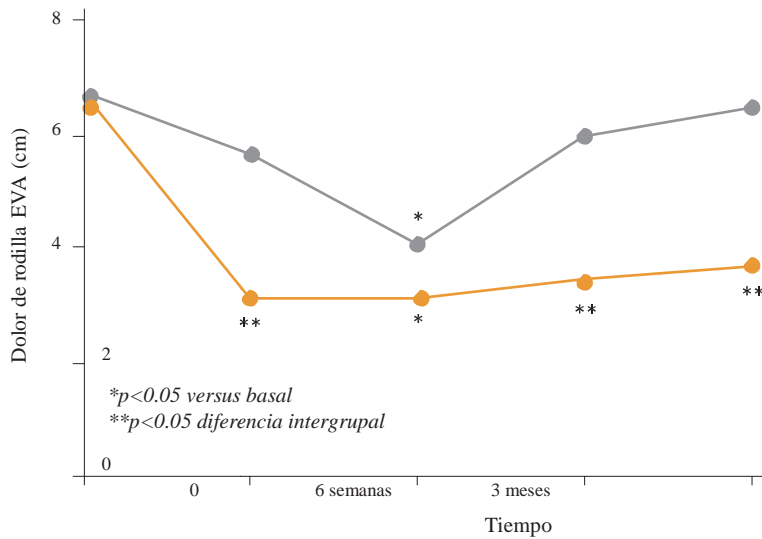
En relación al número de eventos adversos, empleado como medida de seguridad de uso del Hylan GF-20, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de efectos adversos locales ni en las tasas de artrocentesis, al comparar curso único y curso repetido del viscosuplemento. Aunque el estudio no fue diseñado ni tenía el poder para evaluar el tratamiento repetido, este análisis respalda un perfil de eficacia probable y seguridad de uso, que se puede lograr con los cursos repetidos de Hylan GF-20 [28]. Otro estudio aleatorizado, prospectivo, independiente comparó la eficacia clínica, el resultado funcional y la satisfacción del paciente después de la inyección intraarticular con Hylan GF-20 (n=199) versus nato sódico (n=193) en pacientes con osteoartrosis (OA) de la rodilla. A los seis meses el dolor en la rodilla disminuyó en ambos grupos medido por EVA (escala visual análoga), sin embargo, solamente en el grupo Hylan GF-20 fue estadísticamente significativa. De acuerdo a la EVA, el dolor mejoró con Hylan GF-20 de 6.7 a 3.1 (promedio 2.9) a las 6 semanas ( $p=0.01$ ) y se mantuvo hasta los 12 meses (3.7, promedio 3.5,  $p=0.04$ ). En el grupo de hialuronato de sodio el dolor mejoró de 6.6 a 5.7 (promedio 5.8) a las 6 semanas ( $p>0.05$ ) y a 4.1 (promedio

4.0) a los 3 meses ( $p=0.04$ ), pero esta mejoría se sostuvo solamente hasta los 6 meses (5.9, promedio 6.0;  $p>0.05$ ) (ver cuadro No. 4) y se constató que la eficacia clínica y la satisfacción general del paciente son mejores en los pacientes que recibieron Hylan GF-20, (ver cuadro No. 5).

La viscosuplementación también se ha utilizado en pacientes con OA de rodilla y lesión meniscal sintomática que no mejoran con el cuidado estándar. Un estudio prospectivo, aleatorizado, evaluó la seguridad y eficacia de la viscosuplementación con AH luego de la artroscopia y encontró que 3 inyecciones de AH administradas después de la artroscopia de rodilla fueron más eficaces que la artroscopia sola para aliviar el dolor y restaurar la movilidad y la función, en pacientes con OA temprana y lesiones meniscales [5].

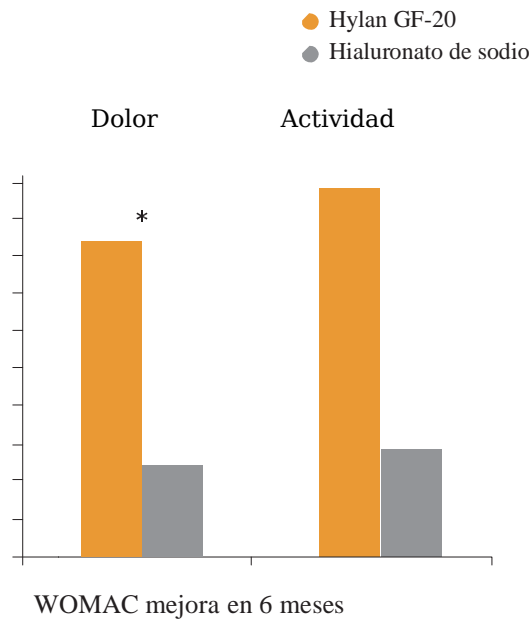
En un estudio piloto, prospectivo, ciego simple, aleatorizado con grupo paralelo, se administra tratamiento con Hylan GF-20, ciclos repetidos hasta 24 meses, y los cambios estructurales de la OA de rodilla fueron cuantificados a partir de los resultados obtenidos con la realización de pruebas resonancia magnética [6]. Al finalizar los 24 meses de estudio, los autores señalan que el grupo que recibió viscosuplementación como terapia paliativa de la OA de rodilla, no sólo presentó cambios en los índices de calidad de vida, sino que además, y como era objetivo del estudio, se observó, que en el grupo intervenido, la tasa anual de la pérdida de volumen de cartílago tibial medial fue menor que en el grupo control ( $-0.3 \pm 2.7\%$  y  $-2.3 \pm 2.6\%$ , respectivamente  $p=0.001$ ). Resultados similares se observan al determinar este parámetro en el tibial lateral, en donde el grupo de pacientes que recibió Hylan GF-20 la pérdida de volumen de cartílago fue de  $-1.4 \pm 4.3\%$  frente al  $1.4 \pm 2.6\%$  ( $p=0.005$ ) que se registró en el grupo que recibió terapia convencional para el tratamiento de la OA de rodilla. El grupo de intervención también mostró una reducción del defecto cartilaginoso en el compartimiento medial tibiofemoral ( $0.1 \pm 1.3$ ) en comparación con el grupo control ( $0.8 \pm 1.5$ ,  $p=0.05$ ). Ver Cuadro No. 6.

Cuadro No. 4. Mejoría del dolor con Hylan GF-20 en pacientes con OA de rodilla



Adaptado de Raman R, et al. The Knee 2008;15:318-324

Cuadro No. 5. Eficacia de Hylan GF-20 en pacientes con OA de rodilla

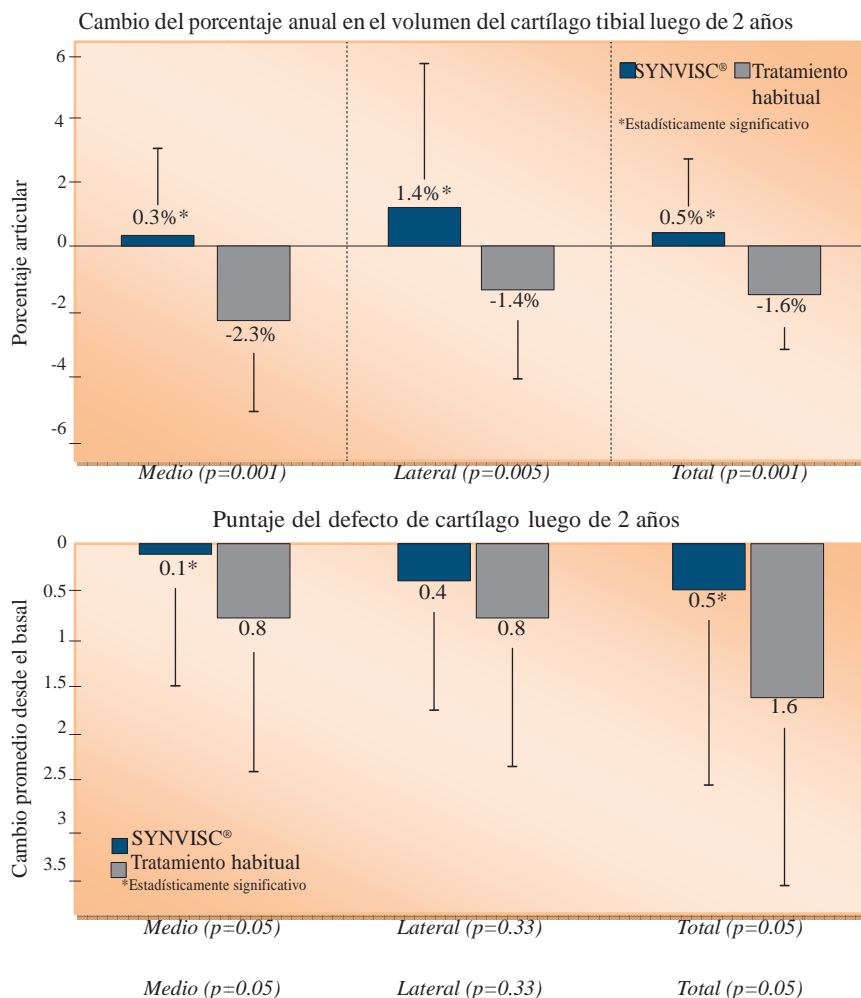


Adaptado de Raman R, et al. The Knee 2008;15:318-324



Cuadro No. 6. Estudio de pérdida de cartílago

Efectos de la suplementación con Hylan G-F 20 sobre la preservación del cartílago detectado por imágenes de resonancia magnética en la osteoartritis de rodilla: estudio clínico simple ciego a 2 años



Resultados

71% de los pacientes completaron los 2 años de seguimiento  
 Luego de 2 años, SYNVISIC tuvo un efecto benéfico sobre la preservación del cartílago articular medida por el volumen del cartílago.  
 Los pacientes tratados con SYNVISIC también mostraron un deterioro menor estadísticamente significativo en el cambio del puntaje de defecto del cartílago (compartimientos femorotibial medial y total).  
 No hubo una diferencia significativa en el cambio de las lesiones de médula ósea entre los 2 grupos



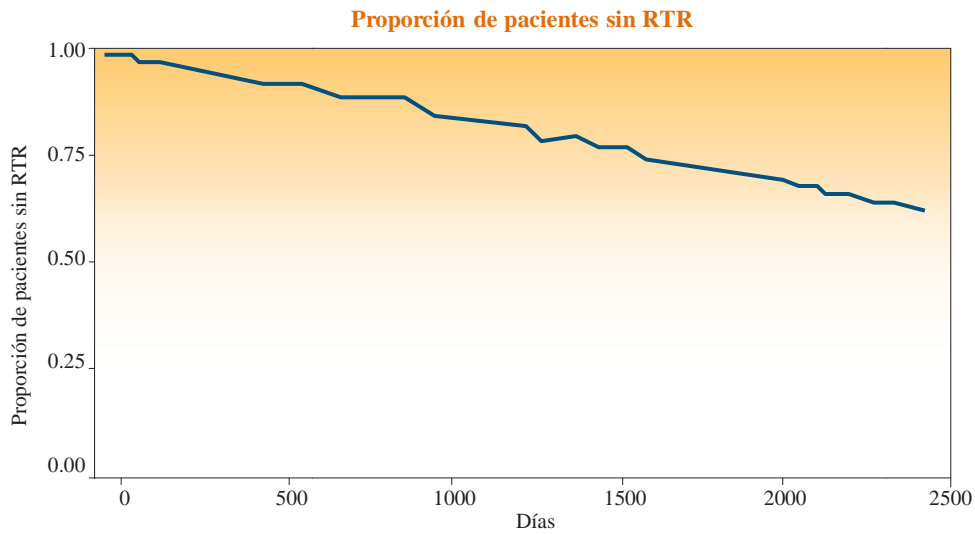
El uso de uno o más cursos de Hylan GF-20 pueden retrasar la necesidad de reemplazo total de rodilla (RTR) en pacientes con OA grado IV según la clasificación de Kellgren-Lawrence. Los objetivos de un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas fueron determinar el efecto del Hylan GF-20 en pacientes candidatos a RTR, sobre el tiempo transcurrido desde el momento de la viscosuplementación hasta el momento de la cirugía, y evaluar los factores de los pacientes (edad, raza, género, IMC, efusión articular) que pudieran influir en dicho período de tiempo. Se analizaron las historias clínicas de 863 pacientes (1187 rodillas) tratados con Hylan GF-20 con OA de rodilla grado IV, la clasificación de Kellgren-Lawrence (severa; espacio articular muy comprometido con esclerosis del hueso subcondral) y dolor 60 mm según EVA (de 0 a 100 mm). Los pacientes no deberían tener ningún problema mecánico en la rodilla (como ruptura del cartílago, deformidad severa en valgo, varo o flexión, u OA terminal con contacto hueso-hueso) o tener contraindicación a la terapia como hipersensibilidad al ácido hialurónico o sus preparaciones, infección articular, enfermedades de la piel o infecciones en el área de la inyección. Cada curso de terapia consistía en una inyección intraarticular de Hylan GF-20 por semana por tres semanas bajo visión fluoroscópica para confirmar la adecuada localización intraarticular de la aguja. Los pacientes fueron categorizados por edad en cinco grupos: <50 años, de 50 a 59 años, de 60 a 69 años, de 70 a 79 años y >80 años. Un total de 225 rodillas requirieron RTR, para una incidencia de 19% de rodillas en esta población de pacientes. Según los grupos etáreos, la incidencia de RTR fue mayor para los pacientes entre 60 a 69 años, más del doble del porcentaje de pacientes <50 o >80 años que requirieron la artroplastia. El análisis de regresión logística demostró que solamente la edad, entre las diferentes variables mencionadas anteriormente,

fue la única con confianza significativa ( $p<0.001$ ). Las rodillas de pacientes entre 60 a 69 años tuvieron una tendencia significativamente mayor a requerir un RTR comparadas con las rodillas de pacientes <50 años ( $p=0.006$ ), de 70 a 79 años ( $p=0.0082$ ) y >80 años ( $p<0.001$ ), es decir los pacientes <50 años tuvieron 57% menos probabilidad que los de 60 a 69 años.

El tiempo al RTR fue significativamente más corto para los pacientes de 60 a 69 años comparado con los pacientes <50 años (que tuvieron el tiempo más largo al RTR;  $p=0.003$ ) y con los pacientes >80 años (segundo tiempo más largo al RTR;  $p<0.004$ ). Para los pacientes de 79 a 79 años el período de tiempo al RTR fue significativamente más corto que para los pacientes <50 años ( $p=0.033$ ) y >80 años ( $p=0.047$ ). Ninguna otra comparación de edad fue significativamente diferente.

Este estudio sugiere que el uso de uno o más cursos de Hylan GF-20 puede retrasar la necesidad de cirugía en pacientes con OA de rodilla grado IV candidatos a RTR, por aproximadamente 1.8 años. Aunque el RTR ha demostrado ser un tratamiento efectivo para pacientes <50 años hasta los >80 años con OA de rodilla grado IV, los pacientes <50 años y >80 años pueden no ser los mejores candidatos a la cirugía. En muchos casos puede ser deseable retrasar el RTR en pacientes más jóvenes por el riesgo de requerir una revisión de la cirugía o en pacientes mayores por las comorbilidades que aumenten el riesgo quirúrgico. Por lo tanto retrasar el tiempo a un RTR mediante la incorporación del Hylan GF-20 en el plan de tratamiento para pacientes en estos rangos de edad es ventajoso [7], (ver cuadros No. 7 y No. 8).

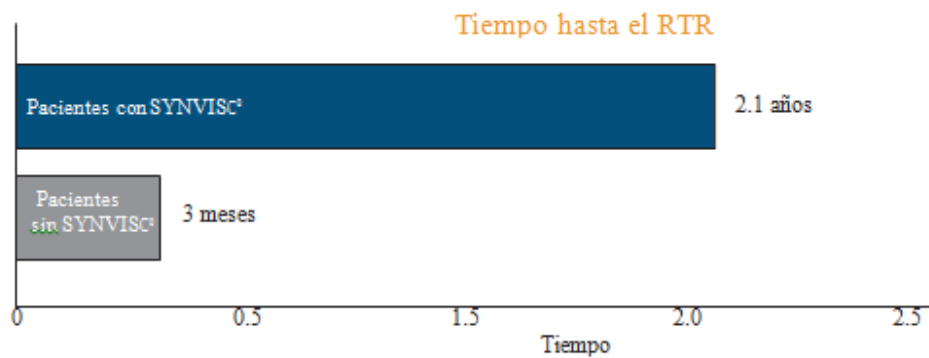
Cuadro No. 7. SYNVISIC® reduce la necesidad de RTR en los pacientes



75% de las rodillas tratadas con SYNVISIC® no han necesitado un RTR después de 3.8 años

Adaptado de Waddell DD et al. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2007;13(2):113-121

Cuadro No. 8. SYNVISIC® retrasa el tiempo para un RTR



El autor concluye que el uso de SYNVISIC® tuvo la habilidad de retrasar el tiempo para un RTR en alrededor de 1.8 años. Los pacientes que no están en SYNVISIC® generalmente no son apropiados para el SYNVISIC®.

Adaptado de Waddell DD et al. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2007;13(2):113-121



**REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS**

Numerosos ECA y cinco metaanálisis publicados (MAS), que incluían muchos de estos ECA, han apoyado la práctica clínica del uso de viscosuplementación (inyección intraarticular de ácido hialurónico) en personas con artrosis de rodilla<sup>6</sup>. Una revisión sistemática de cinco metaanálisis de estudios de viscosuplementación publicados con anterioridad a 2007, concluyó que aunque los metaanálisis difieren en diversos métodos para determinar la calidad individual de los estudios, cada uno de ellos ofrece un nivel 1 de evidencia científicamente sólida para respaldar la eficacia del uso de viscosuplementación en pacientes seleccionados con OA [4].

Otra revisión sistemática de 18 estudios que reportaban sobre la eficacia de la viscosuplementación en un total de 3689 pacientes sometidos a tratamiento con Hylan GF-20 para OA de rodilla versus otras opciones de tratamiento (viscosuplementación de bajo, medio y alto PM y terapias paliativas convencionales). El estudio concluye que una correcta evaluación de la función de Hylan GF-20 en el manejo global de la osteoartrosis parece apropiado y, en particular, parece ser un tratamiento seguro y eficaz para disminuir el dolor y mejorar la función en los pacientes que sufren de osteoartrosis. Varios ensayos han estudiado los pacientes que recibieron ciclos repetidos de Hylan GF-20 y, en general, encontraron que los niveles de eficacia se mantienen con el tratamiento repetido en OA de rodilla. En la actualidad, la baja incidencia de efectos secundarios y la seguridad de Hylan GF-20 lo hacen especialmente indicado para los pacientes de edad avanzada que no toleran AINEs y corticoides o en quienes están contraindicados. La viscosuplementación también se puede utilizar de forma concomitante con otras terapias comúnmente utilizadas por los pacientes de edad avanzada [8]. Una revisión de un ECA y metaanálisis publicada en 2011 concluye que el AH intraarticular es seguro y con pocos riesgos asociados con su uso como reacción alérgica localizada. En cuanto a qué agente usar, la

evidencia de los estudios de ciencia básica sugieren que el uso de ambas formulaciones (bajo y alto peso molecular) alteran la enfermedad; sin embargo, los estudios clínicos favorecen la eficacia del AH de alto peso molecular en el alivio del dolor en reposo y en actividad. El candidato ideal para el uso de AH intraarticular de la rodilla es un individuo de 65 años o menor, con evidencia sintomática y radiográfica de OA, que ha intentado controlar los síntomas con otros métodos farmacológicos y no farmacológicos y que no tiene cambios artrósicos severos (hueso contra hueso). Las personas mayores de 65 años, especialmente aquellos en riesgo de complicaciones quirúrgicas debido a enfermedades crónicas, también pueden beneficiarse del uso de la viscosuplementación como una alternativa más segura a los riesgos asociados con la cirugía de reemplazo de rodilla; sin embargo, la eficacia en el control del dolor es menor que para los individuos <65 años [15]. Debido a sus propiedades físicas esenciales dentro de la matriz extracelular, el AH al igual que otras sustancias biológicas, brinda un andamiaje intraarticular para la regeneración de tejidos y esfuerzos para reparar el cartílago articular [15].

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD005321.
2. Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res* 2007 Dec; 465:241-8.
3. Li P, Raitcheva D, Hawes M, et al. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012; 20: 1336-1346.
4. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2007 Feb;455:113-22.





5. Westrich G, Schaefer S, Walcott-Sapp S, et al. Randomized Prospective Evaluation of Adjuvant Hyaluronic Acid Therapy Administered After Knee Arthroscopy. *Am J Orthop* 2009;38(12):612-616.
6. Wang Y, Hall S, Hanna F, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12: 195 doi: 10.1186/1471-2474-12-195.
7. Waddell DD, Bricker D. Total Knee Replacement Delayed With Hylan G-F Use in Patients With Grade IV Osteoarthritis. *J Manag Care Pharm* 2007;13(2): 113-21.
8. Migliori A, Giovannelli F, Bizzi E, et al. Treatment of osteoarthritis knee pain: update on use of intra-articular hylan G-F 20. *Orthopedic Research and Reviews* 2010;2 107-118.
9. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res* 2004 Oct;(427 Suppl):S6-15.
10. US Census Bureau, International Data Base, 2004. Última revisión: 04 de junio de 2003. <http://www.rightdiagnosis.com/o/osteoarthritis/stats-country.htm#extrapwarning>.
11. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arzte- bl Int.* 2010 Mar;107(9):152-62. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152. Epub 2010 Mar 5.
12. Malemud CJ, Islam N, Haqqi TM. Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies. *Cells Tissues Organs* 2003; 174: 34-48.
13. Arnold W, Fullerton DS, Holder S, May CS. Viscosupplementation: managed care issues for osteoarthritis of the knee. *J Manag Care Pharm* 2007 May;13(4 Suppl):S3-19; quiz S20-2.14.
14. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 2003;5(2):54-67.
15. Divine JG, Shaffer MD. Use of viscosupplementation for knee osteoarthritis: an update. *Curr Sports Med Rep* 2011 Sep- Oct;10(5):279-84.
16. Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16(2):137-162.
17. Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476-499.
18. Jordan, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-1155.
19. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):465-74.
20. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350 (9076): 503-8.
21. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993;39:3-9.
22. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD005321.
23. Entwistle J1, Hall CL, Turley EA. HA receptors: regulators of signaling to the cytoskeleton. *J Cell Biochem* 1996; 61: 569-577.
24. Vigetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840: 2452-2459.
25. Ruppert SM, Hawn TR, Arrigoni A, Wight TN, Bollyky PL. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation. *Immunol Res* 2014; 58: 186-192.



26. Gotoh S, Onaya JI, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 817-822.
27. Gomis A, Pawlak M, Balazs EA et al. Effects of Different Molecular Weight Elastoviscous Hyaluronan Solutions on Articular Nociceptive Afferents. *Arthritis Rheum* 2004 Jan;50(1):314-26.
28. Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan GF-20 in patients with knee Osteoarthritis. *OsteoArthritis and Cartilage* 2005; 13: 111-119.

### INFORMACIÓN DEL AUTOR

Soares Contreras, Fernando  
Email: drfcontreras@yahoo.com

