



Volumen 5, Núm. 4, Octubre - Diciembre 2023

## Viscosuplementación con ácido hialurónico de alto peso molecular doblemente reticulado en la artrosis de rodilla. Estudio de su eficacia y seguridad

**Viscosupplementation with doubly cross-linked high molecular weight hyaluronic acid in knee osteoarthritis. Study of its effectiveness and safety**

*Viscossuplementação com ácido hialurônico duplamente reticulado de alto peso molecular na osteoartrite de joelho. Estudo de sua eficácia e segurança*

Federico Spikermann Ezequiel Vassallo

Correspondencia Dr. F. Spikermann

Bernardo O'Higgins 2062 5° Buenos Aires

### Resumen

Objetivos: El arsenal terapéutico para el manejo de la artrosis de rodilla (OAR) comprende medidas no farmacológicas, farmacológicas, medicación de técnicas intraarticulares y cirugía. El objetivo de este trabajo fueron evaluar la eficacia en términos de dolor, función articular y calidad de vida de los pacientes infiltrados con ácido hialurónico (AH) de alto

peso molecular (PM), doblemente reticulado así como la seguridad de su uso.

Materiales y métodos: se efectuó un diseño pre y post, con noventa y dos pacientes con gonartrosis a los que se infiltró AH 40 mg divididos en dos grupos según la clasificación de Kellgren-Lawrence (KL). Grupo A: KL 1-2 y grupo B: KL 3-4. A todos los pacientes se les solicitó el cuestionario KOOS-12

(Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) pre y post infiltración y se efectuó ´ estadística descriptiva e inferencial apropiada desde diciembre de 2022 hasta septiembre 2023.

Conclusiones: Se observó una mejora global de entre el 57% y 89% de los parámetros estudiados al realizar infiltraciones con CS40 en estadios iniciales de OAR mientras que en estadios avanzados la duración y eficacia fue menores (mejoría del 10%). Esta tendencia varía con el AH de alto PM de mayor concentración (60 mg).

Palabras clave: ácido hialurónico; gonartrosis; prótesis de rodilla; viscosuplementación

## Abstract

**Objectives:** The therapeutic arsenal for the management of knee osteoarthritis (OAR) includes non-pharmacological and pharmacological measures, medication, intra-articular techniques and surgery. The objective of this work was to evaluate the effectiveness in terms of pain, joint function and quality of life of patients infiltrated with high-quality hyaluronic acid (HA) molecular weight (MW), double cross-linked as well as the safety of its use.

**Materials and methods:** a pre-post design was carried out, with ninety-two patients with gonarthrosis who were infiltrated with HA 40 mg divided into two groups according to the Kellgren-Lawrence (KL) classification. Group A: KL 1-2 and group B: KL 3-4. All patients were asked the KOOS-12 (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) questionnaire pre and post infiltration and appropriate descriptive and inferential statistics were carried out from December 2022 to September 2023.

**Conclusions:** An overall improvement of between 57% and 89% of the parameters studied was observed when infiltrating with CS40 in initial stages of OAR, while in advanced stages the duration and effectiveness were lower (10% improvement). This trend varies with the highest concentration high MW HA (60 mg).

**Keywords:** Hyaluronic Acid; Osteoarthritis of the Knee; Viscosupplementation

## Introducción

La artrosis (OA) es una artropatía mono o poliarticular caracterizada por un deterioro progresivo, tanto de la calidad como de la cantidad del cartílago articular, asociado a proliferación ósea subcondral y osteofitaria. Es la enfermedad articular más frecuente y se estima que el 80% de los mayores de sesenta y cinco años, evaluado mediante estudios radiográficos, padece OA de distintos grados en alguna articulación [1]. Si bien la mayoría de los pacientes no presenta síntomas ("disociación clínico-radiológica"), un 25% de los afectados requieren tratamiento médico farmacológico, kinésico o quirúrgico con un importante impacto económico y social en el sistema de salud [2]. En los países desarrollados, la OA constituye la segunda causa de invalidez, después de las enfermedades cardiovasculares y se verifica un incremento de su prevalencia; además, previendo un aumento de la expectativa de vida, se espera que esta tendencia continúe debido al envejecimiento de la población. Desde el punto de vista clínico, la OA cursa con dolor crónico, limitación funcional y consecuente deterioro de la calidad de vida. Es más frecuente en mujeres, especialmente después de la menopausia [3]. En la rodilla, la OA es la enfermedad degenerativa más común causado por un elevado número de factores mecánicos asociados [4].

El arsenal terapéutico para el manejo de la OA de rodilla comprende medidas no farmacológicas

(educación del paciente, pérdida de peso, kinesiología, etc.), farmacológicas (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos –AINEs–, corticoides, fármacos de acción lenta o SYSADOA –symptomatic slow action drug osteoarthritis– como la glucosamina, etc.), aplicación de medicación mediante técnicas intraarticulares (ácido hialurónico, corticoides, etc.) y quirúrgica (artroscopia, reemplazo parcial o total, osteotomía, etc.) [5].

En la OA de rodilla disminuye la concentración de AH endógeno en el líquido sinovial disminuyendo la capacidad de amortiguación, lubricación y soporte de cargas. El ácido hialurónico (AH), también conocido como hialuronato, es un polisacárido compuesto por N-acetil- glucosamina y ácido glucurónico, componente del fluido sinovial y de la matriz extracelular del cartílago, producido por los sinoviocitos tipo B de la membrana sinovial y posee un peso molecular (PM) en una articulación sana de 4 a 6 millones de Dalton. La viscosuplementación tiene un triple efecto [6], mecánico, lubricante, por absorción de cargas y disminución de fricción entre dos superficies; biológico, por estimulación en la

producción de líquido sinovial en forma endógena por parte de los sinoviocitos, así como

la disminución de mediadores inflamatorios [7] y analgésico: por bloqueo de nociceptores a nivel articular.

Nuestro estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia para el dolor, función articular y calidad de vida de los pacientes infiltrados con AH de alto peso molecular doblemente reticulado, así como la seguridad de uso.

Material y metodología

Se realizó un estudio multicéntrico prospectivo, del tipo “pre – post” (un solo grupo), en el período comprendido entre diciembre de 2022 y junio de 2023, para la valoración de la eficacia y seguridad de las infiltraciones de AH de alto peso molecular doblemente reticulado en la OA de rodilla. Con un seguimiento desde diciembre 2022 hasta septiembre 2023.

Se incluyó una población de noventa y dos (muestreo por conveniencia) con diagnóstico de OA de rodilla sintomática a los que se infiltró AH 40 mg (Cientific Synovial® 40 – CS40) Laboratorios SIDUS, Capital Federal Buenos Aires. Argentina, divididos en dos grupos según la clasificación de Kellgren-Lawrence (KL), confirmada con radiografías de rodilla

estandarizadas. Grupo A: con 42 pacientes KL 1–2 y grupo B: con 58 pacientes KL 3–4. Esta división solo fue considerada para definir el efecto que tenía la misma concentración de AH, pero a los efectos del análisis comparativo pre - post, tanto global como discriminado (dolor, funcionalidad y calidad de vida) en distintos grados de severidad, se consideró un único grupo de noventa y dos pacientes. Se incluyó un total de 92 pacientes (54 mujeres y 38 hombres) y todos completaron el estudio por haber llenado el cuestionario KOOS-12 posterior a la infiltración. No se realizó análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis; ITT) sino por protocolo (per-protocol-analysis; PP).

Los criterios de inclusión correspondieron a pacientes de ambos sexos, entre diecinueve y 91 años, con OA de rodilla sintomática, cambios radiográficos osteoarticulares, que no hubieran obtenido una evolución favorable con al menos veinte sesiones de terapia kinésica previa, al menos dos meses de medicación antiartrósica, medidas higiénico- dietéticas (descenso de peso 10%) y con negativa a la colocación de un reemplazo protésico articular. De los noventa y dos pacientes incluidos en el estudio, un subgrupo de doce pacientes había rechazado la propuesta de una artroplastia de rodilla.

Los criterios de exclusión comprendieron pacientes con edema óseo agudo traumático, mujeres

embarazadas o en edad fértil o en período de lactancia, pacientes con infecciones, enfermedades autoinmunes bajo tratamiento inmunológico, trastornos de la coagulación e hipersensibilidad conocida al AH.

A todos los pacientes, previo consentimiento, se les suministró mediante plataforma WhatsApp el cuestionario digital online KOOS-12 pre y postinfiltración. Dicho cuestionario lo completaba el paciente solo, sin el sesgo por la presencia del profesional. Se aplicó el cuestionario de KOOS original (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score homologado en español) [8]. A mayor KOOS, menor afectación (mejor estado de la

rodilla). El cuestionario KOOS-12 es una versión resumida del KOOS original, pero es práctico, rápido y tiene mayor tasa de respuesta por parte del paciente y evalúa cuatro ítems, cuatro preguntas por parámetro en tres parámetros (dolor, función y calidad de vida.

Se infiltró en todos los pacientes dos ml de AH de alto peso molecular doblemente reticulado (Cientific Synovial®, Allnmar International Company SRL, Futerman International Products), en su presentación de 40 mg/2 ml. La técnica de infiltración se realizó con asepsia de la piel con alcohol etílico de uso medicinal, con la rodilla en flexión de 90°. Se identificó el polo inferior de la rótula, la tuberosidad anterior de la tibia, el

cóndilo femoral externo, el tendón rotuliano y el platillo tibial externo que conforman un triángulo, el portal artroscópico anterolateral, en cuyo centro se dirigió la aguja en dirección al espacio intercondíleo con 45° grados de inclinación. Se infiltró con 0.5 a 1 ml

de lidocaína sin epinefrina, se retiró la jeringa dejando la aguja colocada y luego se infiltró el AH. Finalmente, se cubrió con una gasa y parche estéril y se realizaron diez movimientos de flexo-extensión de la rodilla para distribuir el AH CS40 colocado.

Se confeccionó una base de datos que contempló el sexo, edad, fecha de infiltración y número de teléfono de contacto para recoger la información de los pacientes seleccionados mediante una planilla electrónica. Los datos fueron recopilados por una plataforma de encuestas online y el cuestionario fue completado solamente por el paciente, sin intervención del médico.

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS 25 (IBM SPSS Statistics Versión 25 edición 64 bits). Se partió de una hipótesis de mejora en el cuestionario KOOS-12 postinfiltración de ambos grupos (KL 1-2 + KL 3-4) en relación inicial, tanto global como en sus tres

parámetros (dolor, función y calidad de vida), y se estableció la significancia estadística

en 0,05 ( $p < 0,05$ ). Se realizó estadística descriptiva poblacional, calculando medidas de tendencia central y de dispersión apropiadas para cada variable. Para el contraste de hipótesis, usando los valores pre - post (variables ordinales), se utilizó la prueba no paramétrica de rangos con prueba de Wilcoxon para análisis de mediciones repetidas (datos pareados). Se utilizaron los valores globales de cada cuestionario y se discriminó para los valores de dolor, función y calidad de vida de toda la muestra. En todos los casos la significancia estadística se estableció en  $\alpha = 0,05$  ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

Los resultados absolutos en los puntajes de los formularios KOOS-12 preinfiltración, comparados con los postinfiltración mostraron incrementos sustanciales en todas sus categorías. Cuando se consideró la sumatoria de los valores globales totales de la comparación pre / post infiltración se verificó un crecimiento de más de cinco mil puntos, lo que constituyó un aumento del 17% señalando la mejora del estado de la rodilla del paciente. Por su parte, los resultados discriminados mostraron también una mejora de los tres parámetros considerados en el formulario, destacando la mejoría del

22% en el puntaje de dolor y del 22 % en el de calidad de vida (QoL) (Figura 1 )

Desde el punto de vista de los efectos adversos, las complicaciones reportadas correspondieron todas a sinovitis y dolor (n = 27 pacientes) descritas como un síndrome sinovítico transitorio postinfiltración que se resolvió favorablemente con medidas paliativas. No se registraron otras complicaciones.

Al momento de la finalización del estudio los 5 pacientes a los que se les había propuesto prótesis y la rechazaron seguían en consulta por la misma rodilla y se habían vuelto a infiltrar.

Al analizar los datos observamos la siguiente diferencia de puntos y la mejoría posterior a la infiltración expresado en porcentajes: K1) 1.409 puntos, mejora del 57%; k2) 1.790 puntos, mejora del 89%; k3) 1.323 puntos, mejora del 83%; k4) 558 puntos, mejora del 10%

Es de destacar que los pacientes con mejoras en el puntaje (menor dolor, mejor función y más calidad de vida) fueron aquellos en estadios iniciales de la enfermedad (K 1,2 y 3) mientras que en casos más avanzados no se puede apreciar dicho beneficio (Figura 2).



Figura 1 (QoL: calidad de vida) (n=100) cuando se considero la sumatorio de los valores globales totales de la comparación pre versus post se verifico un crecimiento de mas de cinco mil puntos, lo que constituyó un aumento del 17% lo que refleja la correspondiente mejora del estado de la rodilla del paciente ( a mayor puntaje de KOOS-12, menor afectación y mejor estado de la rodilla)

#### Discusión

Debido a que en una articulación artrósica la concentración de AH se encuentra disminuida, diluida, registrándose una menor producción endógena de este, con menor bloqueo de nociceptores y defecto de lubricación, la viscosuplementación es una herramienta terapéutica en cualquier grado de OA, teniendo en cuenta que los mejores resultados se logran en los estadios iniciales. Su uso puede ser complementario a otros tratamientos y está indicada en pacientes de la tercera edad, pero también en deportistas.

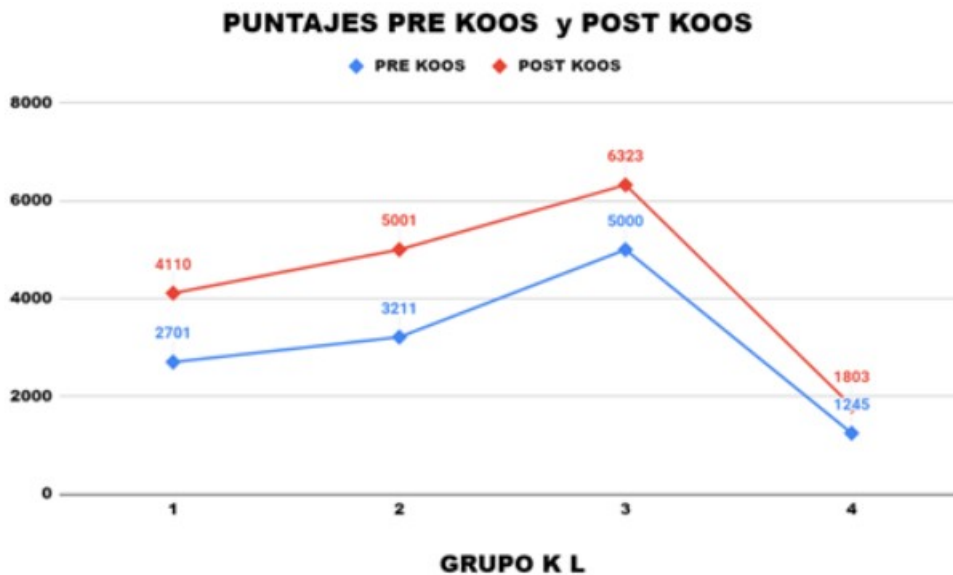


Figura 2. Los resultados absolutos en los puntajes de los formularios KOOS-12 preinfiltración, comparados con los postinfiltración mostraron incrementos sustanciales en todas sus categorías.

Los efectos adversos son muy bajos y se relacionan con dolor en el sitio de la punción o un síndrome de sinovitis transitorio postinfiltración o una artritis séptica, esta última complicación casi inexistente [6]. La evolución de los preparados de AH en términos de producción, tipo y estructura es una cuestión que permanece bajo estudio.

La OA de rodilla es una enfermedad crónica cuyo enfoque actual requiere de un arsenal terapéutico amplio que incluye recursos tanto médicos como quirúrgicos. En este

escenario, la infiltración con AH ha probado ser una terapia efectiva y segura para aliviar la sintomatología y mejorar la función articular y la calidad de vida de los pacientes [7]. No obstante, aún no se ha establecido la formulación de AH que produce mejores resultados, teniendo en cuenta que hay una diversidad de productos disponibles que complica su elección [7].

La evidencia del tratamiento de OA de rodilla con viscosuplementación cuenta con suficiente experiencia y el metaanálisis de Rutjes et al., [9] incluyó dieciocho ensayos clínicos controlados con un total de 12.667 rodillas artrósicas. Estudiaron los parámetros clínicos y los efectos adversos tras la infiltración de ácido hialurónico de bajo peso molecular comparado con la infiltración de solución fisiológica (placebo). Demostraron la mejoría sintomática y funcional en el grupo tratado con AH, destacaron la brevedad en los periodos de tiempo sin síntomas, dejando implícito que el efecto del AH de bajo peso

molecular provee una mejoría sintomática y en la función articular por tiempos cortos. Esto implica la necesidad de infiltrar al paciente en forma repetida, aumentando así la probabilidad de complicaciones. Cabe señalar, además, que la mayoría de las

complicaciones fueron observadas en los grupos tratados con placebo. En otra revisión sistemática, Hummer et al., [10] seleccionaron 628 artículos en los que se utilizó la escala WOMAC; agrupando los pacientes por edad, sexo, nivel de actividad y grado de artrosis de rodilla. Categorizaron el AH en alto PM (AHA- PM; 3000 a 6000 kDa), moderado PM (AHMPM; 1500 a 3000 kDa) y bajo PM (AHBPM; <1500 kDa), evidenciando que la eficacia clínico-terapéutica era proporcional al PM del AH, con mejores resultados en las AH de alto peso molecular. En un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado sobre ochenta pacientes con OA de rodilla tratados con AH de alto y de bajo peso molecular, evaluados

con WOMAC y la escala visual analógica del dolor (EVA). En ambos grupos se consiguió

una mejora de la puntuación de las escalas. Sin embargo, se necesitó un año, para conseguir las mismas puntuaciones en los baremos y el grupo de pacientes infiltrado con AH de bajo peso molecular necesitó una media de cinco infiltraciones, mientras que el grupo de alto peso molecular fueron suficientes tres infiltraciones. La American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) [11] publicó un informe basado en 14 estudios aleatorizados señalando una breve y dudosa efectividad de los AH de bajo peso

molecular, no así con los de alto que demostraron una mejoría clínica y funcional.

En un estudio anterior [12] analizamos un grupo de 46 pacientes con gonartrosis divididos en dos grupos, según la clasificación de Kellgren-Lawrence (KL). El grupo KL 1-2 fue infiltrado con AH 40 mg (CS40) y el grupo KL 3-4 fue infiltrado con AH 60 mg (CS60). Aplicamos el cuestionario KOOS-12 pre y postinfiltración. Vimos que el ácido hialurónico de alto PM y doblemente reticulado presentaba mejores parámetros clínicos.

Además, solo el AH de alto peso molecular reducen la frecuencia de la descarga evocada en un 50% en las articulaciones, normales e inflamadas, demostrando que la viscoelasticidad es la principal causa de las diferencias en el efecto sobre las descargas nerviosas, disminuye el dolor tanto en las articulaciones de ratas normales como inflamadas y evidencia su alta afinidad por estos receptores. Esto parece indicar una propiedad analgésica y con duración más prolongada del AH de alto peso molecular [13]. El AH proporciona mejores resultados para aliviar el dolor y mejorar la función a medio y largo plazo en comparación con los corticoides en pacientes afectados por OA de rodilla [14].

Figuroa et al., [15] evaluaron la viscosuplementación con AH de alto peso molecular en pacientes mayores de sesenta años con OA de rodilla sintomática y signos radiográficos de OA moderada y firme indicación de artroplastia. El estudio en ochenta y ocho rodillas,

con un seguimiento mínimo de cuatro años desde la primera infiltración objetivó un 82% libre de cirugía.

Los AH no deben tratarse como un grupo homogéneo en la artrosis de rodilla dado que los productos individuales presentan diferencias que influyen tanto en su eficacia como en su seguridad [16]. El entrecruzamiento de las moléculas del AH consiguen hialuronatos de peso molecular similar al líquido sinovial normal (4 a 6 millones de Da) y las fuentes de producción y tecnología de su elaboración determinen ventajas en relación con sus propiedades viscoelásticas y reológicas [7] y ha hecho que se trabaje en geles de AH que se liberan progresivamente [17][18].

Un factor importante a mejorar en el futuro es la duración del efecto terapéutico ya que según el estadio y la dosis aplicada esta varía lo que genera nuevos paradigmas en cuanto a su uso: los mismos son utilizados normalmente en estadios avanzados previo a plantearse una artroplastia, pero la real mejoría se obtiene en los principios de la OAR lo que nos hace cuestionar si la indicación del AHAPM se hace a tiempo y que porcentaje de pacientes se mantendría libre de prótesis a lo largo de su vida si se aplicara en estadios iniciales.

Es importante recalcar que se observó una mejora global de entre el 57 y 89% de los parámetros estudiados al realizar infiltraciones con -CS40- en estadios iniciales de OAR (KL 1, 2 y 3) mientras que en estadios avanzados (KL 4) la duración y eficacia fueron menores (mejoría del 10%). Esta tendencia varía con el AH de alto PM de mayor concentración (60 mg) [12].

Si bien la prevalencia de la OAR está en alza, el AHAPM demostró ser una herramienta muy eficaz teniendo en cuenta las bajas complicaciones y el costo/beneficio en términos de dolor, función articular y calidad de vida de los pacientes dentro del amplio arsenal

terapéutico que actualmente existe con resultados prometedores y un potencial enorme para el tratamiento de esta enfermedad debido a su acción terapéutica sostenida en el tiempo retrasando la necesidad de realizar artroplastias a temprana edad.

## Bibliografía

1. Langworthy MJ, Saad A, Langworthy Conservative treatment modalities and outcomes for osteoarthritis: the concomitant pyramid of treatment. *Phys Sportsmed*. 2010; 38:133-45.
2. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *E Clinical Medicine*. 2020; 29-30:100587.
3. Oteo Álvaro Mecanismos etiopatogénicos de la artrosis. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021.
4. D'Lima DD, Fregly BJ, Patil S, Steklov N, Colwell Knee joint forces: prediction; measurement; and significance. *Proc Inst Mech Eng [H]*, 2012; 226:95-102.
5. Fernández SYSADOA: revisión crítica de la evidencia. *Rev Esp Reumatol*. 2005; 32:28-31.
6. Migliore A, Paoletta M, Moretti A, Liguori S, Iolascon The perspectives of intra- articular therapy in the management of osteoarthritis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020; 17:1213-26.
7. Pilonieta La viscosuplementación y sus efectos en la enfermedad articular. *Ortho-tips*. 2012; 8:7
8. Vaquero J, Longo UG, Forriol F, Martinelli N, Vethencourt R, Denaro Reliability, validity and responsiveness of the Spanish version of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) in patients with chondral lesion of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014; 22:104-8.
9. Rutjes AWS. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157:180-91.
10. Hummer CD, Angst F, Ngai W, Whittington C, Yoon SS, Duarte L, et al. High molecular weight intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21:702.
11. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline; 2nd Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013; 21:571-6.
12. Spikermann F, Virues L, Ugarte L, Vilariño B. Viscosuplementación con ácido hialurónico de alto peso molecular doblemente reticulado en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Estudio de su eficacia y seguridad. *Artroscopia*. 2022; 29:14-
13. Gomis A, Pawlak M, Balazs EA, Schmidt RF, Belmonte C. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:314-26.
14. Vaishya R, Pandit R, Agarwal AK, Vijay Intra-articular hyaluronic acid is superior to steroids in knee osteoarthritis: A comparative; randomized study. *J Clin Orthop Trauma*. 2017; 8:85-8.
15. Figueroa D, Guilloff R, Garín A, Figueroa F, Guilloff B, Guarda T, et Viscosuplementación con ácido hialurónico en gonartrosis moderada a severa: seguimiento clínico a 3 años. *Artroscopia*. 2017; 24:146-50.
16. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med*. 2016; 44:2158-65.
17. Xu X, Jha AK, Harrington DA, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex Soft Matter. 2012; 8:3280-94.
18. Balderas WMA, Méndez MÁA, Ortiz MER, Quintana-Zavala D. El papel de la reología en la

caracterización de fluidos: Análisis reológico de dispersiones de almidón de distintas fuentes.  
Lat Am J Phys Educ. 2020; 14:6.

Copyright © 2023. Federación de Sociedades y Asociaciones Latinoamericanas de Ortopedia y  
Traumatología

© SLAOT - PROYECTOS TRAUMATOLOGIA SL 2023. NIF: B55718050. Moll de Lleida B1-2F 43004 Tarragona - Desarrollado por CRITIC S.L. -  
Conforme W3C XHTML 1.0 | CSS |

