

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

Federico Spikermann, Lionel Virues, Leonardo Ugarte, Bruno Vilariño

RESUMEN

Objetivos: la osteoartrosis (OA) es una artropatía incurable mono o poliarticular. En la rodilla es la enfermedad degenerativa más común, con gran incidencia de los factores mecánicos. El arsenal terapéutico para el manejo de la OA de rodilla (OAR) comprende medidas no farmacológicas, farmacológicas, medicación de técnicas intraarticulares y cirugía. Los objetivos 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 (Cientific Synovial®, en adelante: CS) así como la seguridad de su uso. Adicionalmente se intentó objetivar el tiempo libre de prótesis en pacientes con esta indicación.

Materiales y métodos: se efectuó un diseño pre y post (un solo grupo) para pacientes con gonartrosis. Se analizó una muestra de cuarenta y seis pacientes (n = 46) a quienes se dividió en dos grupos según clasificación de Kellgren-Lawrence (KL). Un grupo KL 1-2 fue infiltrado con AH 40 mg (CS40), y otro grupo KL 3-4 fue infiltrado con AH 60 mg (CS60). A todos los pacientes se les suministró el cuestionario KOOS-12 (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) pre y postinfiltración y se efectuó estadística descriptiva e inferencial apropiada.

Conclusiones: el AH de alto PM y doblemente reticulado (Cientific Synovial®) mejoró estadística y clínicamente todos los parámetros de eficacia analizados por medio del cuestionario KOOS-12. El preparado se mostró seguro y sin aparición de efectos adversos de relevancia. Tanto en los pacientes con indicación previa de reemplazo total de rodilla (RTP) rechazada (n = 12) como en el resto de los pacientes de la muestra se verificó la supervivencia libre de prótesis hasta el final del estudio.

Palabras clave: Ácido Hialurónico; Artrosis de Rodilla; Viscosuplementación

ABSTRACT

Objectives: osteoarthritis (OA) is an incurable mono or polyarticular arthropathy and in the knee it is the most common degenerative disease with a high incidence of mechanical factors. The therapeutic arsenal for the management of knee OA (OAR) includes non-pharmacological and pharmacological measures, medication and intra-articular techniques, and surgery. The objectives of this study were to evaluate the efficacy in terms of pain, joint function and quality of life of patients infiltrated with double cross-linked high molecular weight (MW) hyaluronic acid (HA) (Cientific Synovial®, -CS-) as well as the safety of its use. Additionally, we tried to objectify the prosthesis-free time in patients with this indication.

Materials and methods: a pre - post design (single group) was carried out for patients with knee osteoarthritis. A sample of forty-six patients (n = 46) was analyzed who were divided into two groups according to the Kellgren-Lawrence (KL) classification. A group KL 1-2 was infiltrated with HA 40 mg (CS40) and another group KL 3-4 was infiltrated with HA 60 mg (CS60). All patients filled out the KOOS-12 questionnaire (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) pre and post infiltration and appropriate descriptive and inferential statistics were performed.

Conclusions: the double-crosslinked, high-MW HA (Cientific Synovial®) improved statistically and clinically all the efficacy parameters analyzed using the KOOS-12 questionnaire. The preparation was shown to be safe and without the appearance of significant adverse effects. Both in the patients with a previous indication for total knee replacement (TKR) rejected (n = 12), as in the rest of the patients in the sample, prosthesis-free survival was verified until the end of the study.

Keywords: Hyaluronic Acid; Osteoarthritis of the Knee; Viscosuplementation

INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) es una artropatía incurable 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 osteofitria. 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 dicha población requiere 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 a medida del mayor porcentaje de población envejecida.

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

La etiopatogenia de la OA permanece oscura y suele

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Federico Spikermann

fedespikermann@hotmail.com

Recibido: Noviembre de 2021. Aceptado: Marzo de 2022.

clasificarse en OA primaria (idiopática), de causas desconocidas, y secundaria, donde se identifican diversos factores (traumáticos, metabólicos, endócrinos, etc.) que juegan un rol predisponente para la enfermedad. Actualmente se acepta que existe una sinergia negativa entre factores genéticos, mecánicos y moleculares que inician y perpetúan el proceso patológico artrósico.

Como mencionáramos, en la rodilla, la OA es la enfermedad degenerativa más común y existe una gran incidencia de los factores mecánicos. Basta decir que las fuerzas transmitidas a través de la articulación de la rodilla durante la marcha normal oscilan entre tres y siete veces el peso corporal lo que explica, por ejemplo, la importancia del sobrepeso en estos casos, y es el compartimento patelofemoral el que mayor carga soporta.⁴

El arsenal terapéutico para el manejo de la OA de rodilla (OAR) comprende medidas no farmacológicas (educación del paciente, pérdida de peso, kinesiología, etc.), farmacológicas (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos –AINEs–, corticoides, fármacos de acción lenta o *SYSA-DOA* –*symptomatic slow action drug osteoarthritis*– como la glucosamina, etc.), medicación y técnicas intraarticulares (ácido hialurónico, corticoides, etc.) y cirugía (artroscopia, reemplazo parcial o total, osteotomía, etc.).⁵

En la OAR disminuye la concentración de AH en el líquido sinovial o endógeno, disminuyendo su poder de amortiguación, lubricación y el soporte de cargas. La infiltración con AH (viscosuplementación) se usa con el propósito de mejorar el detrimento que sufren esas propiedades. El ácido hialurónico (AH), también conocido como hialuronano, es un polisacárido compuesto por N-acetilglucosamina y ácido glucurónico, componente del fluido sinovial y de la matriz extracelular del cartílago, el cual fue aislado por primera vez en 1918 por Levene y López-Suárez del cuerpo vítreo ocular humano y del cordón umbilical. El AH es 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. Desde el punto de vista del mecanismo de acción, actualmente se sabe que la viscosuplementación con AH parece tener también efectos bioquímicos y moleculares al promover la producción de AH endógena, modular la activación de nociceptores y disminuir la activación de las células inflamatorias y la síntesis de citocinas proinflamatorias.⁶

Se describen tres mecanismos de acción del AH en la osteoartritis:⁷

1. **Efecto mecánico:** por absorción de cargas y disminución de fricción entre dos superficies; además del efecto lubricante, comportándose como un fluido no newtoniano.
2. **Efecto biológico:** por estimulación en la producción de líquido sinovial en forma endógena por parte de

los sinoviocitos, así como la disminución de mediadores inflamatorios. Además, se le atribuyen propiedades neoangiogénicas e iniciadoras de la diferenciación celular.

3. **Efecto analgésico:** por bloqueo de nociceptores a nivel articular.

Todos estos elementos se encuentran afectados en una articulación artrósica por la disminución del AH, registrándose una menor producción endógena de este, con menor bloqueo de nociceptores y defecto de lubricación. Debido a que la OA es una enfermedad muy frecuente, crónica e incurable, los tratamientos disponibles se enfocan en disminuir el dolor y mejorar la función articular, ambas de gran impacto en la calidad de vida del paciente.

La viscosuplementación puede ser utilizada como 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 todas las terapias farmacológicas, no farmacológicas y después de algunos procedimientos quirúrgicos como la cirugía artroscópica. Existe evidencia de su uso no solo en pacientes de la tercera edad, sino también en deportistas con lesiones condrales de diversa severidad.

Los efectos adversos, de bajísima incidencia, se relacionan con dolor en el sitio de la punción y/o un síndrome de sinovitis transitorio postinfiltración o una artritis séptica, esta última complicación asociada es considerada en forma estadística prácticamente nula.⁷

La impresionante evolución de los preparados de AH en términos de su producción, tipo y estructura es una cuestión que permanece bajo estudio y es un cuerpo de conocimiento en construcción en lo que respecta a poder contar con la opción más adecuada a la hora de decidir su utilización. Específicamente, las experiencias a nivel latinoamericano son limitadas en este sentido.

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 (CS), así como la seguridad de uso. Adicionalmente se intentó objetivar el tiempo libre de prótesis en pacientes con esta indicación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico (en cuatro centros privados) prospectivo, del tipo “pre – post” (un solo grupo) en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C.A.B.A.), en el período comprendido entre enero de 2019 y julio de 2021, para la valoración de la eficacia y seguridad de las infiltraciones de AH de alto peso molecular doblemente reticulado en la OAR.

Se incluyó una población de cincuenta pacientes (mues-

treo por conveniencia) con diagnóstico de OAR sintomática dividida en dos grupos según la clasificación de Kellgren-Lawrence (KL), confirmada con radiografías de rodilla estandarizadas. Se constituyó un grupo KL 1-2, el cual fue infiltrado con AH 40 mg (Cientific Synovial® 40 – CS40) y otro grupo KL 3-4 que fue infiltrado con AH 60 mg (Cientific Synovial® 60 – CS60). La división en grupos KL 1-2 y KL 3-4 solo fue considerada para definir qué pacientes recibían CS40 y cuáles CS60, pero a los efectos del análisis comparativo pre - post, tanto global como discriminado (dolor, funcionalidad y calidad de vida), se consideró un solo grupo de cincuenta pacientes para mantener un tamaño muestral más apropiado.

Los criterios de inclusión correspondieron a pacientes de ambos sexos, entre diecinueve y ochenta y tres años, con OAR sintomática, cambios radiográficos osteoarticulares, que no hubieran obtenido una evolución favorable con terapia kinésica previa (al menos veinte sesiones), medicación antiartrósica (al menos dos meses), medidas higiénico-dietéticas (descenso de peso 10%) y con negativa a la colocación de un reemplazo protésico articular (reemplazo total de rodilla –RTR–). De los cincuenta pacientes incluidos en el estudio, un subgrupo de doce ($n = 12$) tenía como mejor indicación la realización de un RTR, pero lo rechazaron (criterio de inclusión).

Los criterios de exclusión comprendieron pacientes con edema óseo agudo traumático (a estos se les realizó protocolo de tratamiento de al menos dos meses de kinesiología y AINEs), mujeres embarazadas, o en edad fértil que no utilizaran anticonceptivos eficaces, o en período de lactancia, pacientes con infecciones, enfermedades autoinmunes y/o bajo tratamiento inmunológico, trastornos de la coagulación y/o hipersensibilidad conocida al AH.

A todos los pacientes, previo consentimiento, se les suministró el cuestionario KOOS-12 pre y postinfiltración. El cuestionario de KOOS original (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) (<http://koos.nu>) fue desarrollado como herramienta para recabar información subjetiva del paciente sobre su patología de rodilla evaluando seis parámetros: dolor, rigidez articular, actividades cotidianas, función, actividades deportivas/recreacionales y calidad de vida. A mayor KOOS, menor afectación (mejor estado de rodilla).

El cuestionario KOOS-12 es una versión resumida del KOOS original que evalúa cuatro ítems (cuatro preguntas por parámetro) en tres parámetros (dolor, función y calidad de vida), y tiene como ventaja la mejor tasa de respuesta por parte de los pacientes por ser más fácil y rápido de responder.

Viscosuplementación

El material utilizado correspondió a jeringas prellenadas

con 2 ml de AH de alto peso molecular doblemente reticulado (Cientific Synovial®), en sus presentaciones de 40 mg/2 ml y 60 mg/2 ml. Dicho material fue provisto por su desarrollador, Laboratorios Allanmar International Company S.R.L., (Futerman International Products), que es distribuido actualmente por Laboratorio SIDUS.

En la técnica de infiltración con AH CS se realizó antisepsia 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 (portal artroscópico anterolateral), en cuyo centro se dirigió la aguja en dirección al intercóndilo a 45° grados de inclinación.

Se infiltró con 1 ml de lidocaína sin epinefrina, se retiró la jeringa dejando la aguja colocada y luego se infiltró el AH CS con la jeringa prellenada, presionando el émbolo lentamente durante 15 segundos. Finalmente, se cubrió con una gasa y parche estéril, y se realizaron diez movimientos de flexo-extensión de la rodilla para distribuir el AH CS colocado.

Recolección de datos y seguimiento

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 realizada con Microsoft Excel (Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO - 16.0.14326.20062).

El trabajo de campo se basó en el contacto telefónico con los pacientes mediante una aplicación de mensajería de texto. Los datos fueron recopilados por una plataforma de encuestas online y el cuestionario fue completado solamente por el paciente, sin intervención del médico.

Análisis estadístico

Los datos fueron tabulados inicialmente en una base de datos utilizando Microsoft® Excel®. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS 25 (IBM SPSS Statistics Versión 25 edición 64 bits).

El tamaño de muestral final fue de $n = 46$ pacientes (cincuenta y cinco rodillas), lo que incluyó un 8% de abandonos.

Se partió de una hipótesis de mejora en el cuestionario KOOS-12 postinfiltración de ambos grupos (KL 1-2 + KL 3-4) en relación al 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

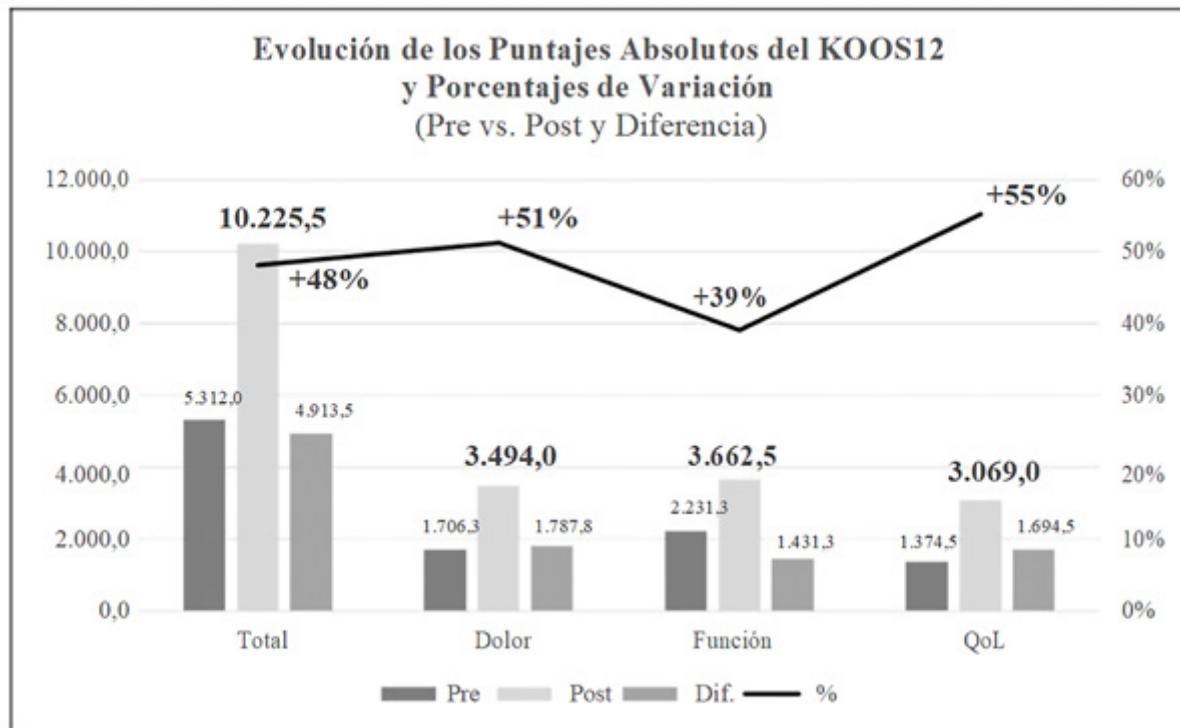


Gráfico 1: (QoL: calidad de vida) (n=46)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES

Edad (media ± DE)	51.98 (±14.24)
Sexo	
* Varones	21 (45.65%)
* Mujeres	25 (54.35%)
KOOS-12 (Pje. Pre)	
* Global n (mediana)	n = 46 (131.25)
* KL 1-2 n (mediana)	n = 11 (112.5)
* KL 3-4 n (mediana)	n = 35 (112.5)

(n = 46)

- post (variables ordinales), se utilizó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon (*Wilcoxon signed-rank test*) 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 (n = 46). En todos los casos la significancia estadística se estableció en $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Se incluyó un total de cincuenta pacientes de los cuales cuatro (n = 4; 8%) no completaron el estudio por no haber llenado del cuestionario KOOS-12 posterior a la infiltración, por lo tanto, la muestra final analizada fue de cuarenta y seis pacientes (n = 46) cuyos datos demográficos

y basales se resumen en la Tabla 1. No se realizó análisis por intención de tratar (*intention-to-treat analysis*; ITT) sino por protocolo (*per-protocol-analysis*; PP) (n = 46).

La Tabla 2 muestra los resultados del contraste de las variables de eficacia y la significancia estadística ($p < 0.05$) del estudio que tuvo un tiempo promedio entre infiltración y llenado del formulario KOOS-12 post de ≈ 7 meses y medio (225.09 días) con un desvío estándar de ≈ 3 meses (DE ± 90.16 días), un mínimo de 63 días y un máximo de 385 días.

Los resultados del KOOS-12 global (resultados post) mejoraron de manera significativa ($p < 0.05$) con respecto a los valores basales (resultados pre) después de la infiltración con AH CS administrada, tanto en sus valores totales (global) como en sus parámetros individuales (dolor, función y calidad de vida) por lo que se rechazó la hipótesis de nulidad (Tabla 2).

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 versus post se verificó un crecimiento de más de diez mil puntos, lo que constituyó un aumento del 48%, lo que refleja la correspondiente mejora del estado de la rodilla del paciente (a mayor puntaje de KOOS-12, menor afectación y mejor

TABLA 2. RESULTADOS

Resultados de pruebas de hipótesis (<i>Wilcoxon signed-rank test</i>) de mejora global y discriminada de KOOS-12 (Pre versus Post) (n = 46)							
	W (+)	W (-)	Z (cal)		Z 1- /2	p-valor	Decisión
Global	29	1052	-5.59	0.05	1.96	0	Rechaza H0
Dolor	46	989	-5.33	0.05	1.96	0	Rechaza H0
Función	36	999	-5.441	0.05	1.96	0	Rechaza H0
QoL	38	997	-5.416	0.05	1.96	0	Rechaza H0

(QoL: calidad de vida)

estado de la rodilla) (gráf. 1).

Por su parte, los resultados discriminados mostraron también una mejora de los tres parámetros considerados en el formulario, se destaca una mejora de +51% (incremento de 1787 puntos) en el puntaje de dolor y del +55% (incremento de 1694 puntos) en el de calidad de vida (QoL) (ver gráf. 1).

Desde el punto de vista de los efectos adversos, las complicaciones reportadas correspondieron todas a sinovitis y dolor (n = 12 pacientes; 27%) descritas como un síndrome sinovítico transitorio postinfiltración que se resolvió favorablemente con medidas paliativas en todos los casos. No se registraron procesos infecciosos (artritis séptica).

Al momento de la finalización del estudio (julio 2021), del subgrupo de doce pacientes (n = 12; 26%) que tenía como mejor indicación la realización de un RTR pero lo rechazaron (criterio de inclusión), nueve pacientes (n = 9; 75%) seguían en consulta por la misma rodilla y tres (n = 3; 25%) se habían vuelto a infiltrar. La supervivencia libre de prótesis, en pacientes con indicación de RTR previa a la viscosuplementación, fue del 100% (n = 12). Del total de pacientes del estudio (n = 46), el total de las rodillas infiltradas (n = 55) continuaba libre de prótesis (100%).

DISCUSIÓN

La OAR es una enfermedad crónica cuyo enfoque actual requiere 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.⁶

No obstante lo anterior, aún no está claro qué forma (formulación) de AH produce mejores resultados. Esto se debe a la abundancia de formulaciones disponibles de HA, lo cual a su vez está relacionado con la existencia de fuentes heterogéneas para su producción (animal o biofermentación), diferentes pesos moleculares (PM) de los productos y diferentes características tecnológicas de los preparados que se hallan en el mercado. Esta diversidad en los productos disponibles para el médico complica la elección más apropiada en la práctica real.⁶

La evidencia del tratamiento de OAR con viscosuplementación tiene ya más de sesenta años, en sus inicios se disponía únicamente de AH de bajo peso molecular (AHBPM). Uno de los estudios publicados con mayor evidencia científica sobre la eficacia clínica del AHBPM es el metaanálisis de Rutjes et. al,⁸ que incluyó dieciocho ensayos clínicos controlados con un total de 12667 rodillas OAR en los cuales se evaluaron los parámetros de dolor, función articular y efectos adversos posteriores a la infiltración con AHBPM.

La mejoría sintomática fue favorable para el grupo tratado con AHBPM igual que la funcionalidad articular, pero destacaron la brevedad en los períodos de tiempo sin síntomas, dejando implícito que el efecto del AHBPM provee una mejoría sintomática y en la función articular por lapsos cortos, lo que explicitaba 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 o grupos control.

En otra revisión sistemática metaanalítica publicada por Hummer et al.⁹ se seleccionaron 628 artículos en los que se utilizó el score de WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index*); agrupando los pacientes por edad, sexo, nivel de actividad y grado de OAR. En este, se detallaron con precisión los distintos tipos AH existentes en el mercado de acuerdo a sus PM en kilodaltons (kDa), los categorizaron en los de alto PM (AHAPM; 3000 a 6000 kDa), moderado PM (AHMPM; 1500 a 3000 kDa) y finalmente los bajo PM (AHBPM; <1500 kDa). En dicho trabajo se logró evidenciar que la eficacia clínico-terapéutica es proporcional al PM del AH y la superioridad en términos estadísticos y clínicos en la escala de dolor investigada del AHAPM.

En el 2013 se publicó un estudio prospectivo, doble ciego y randomizado sobre ochenta pacientes con OA de rodilla tratados con AHAPM y AHBPM, evaluados bajo los scores de WOMAC y EVA (escala visual analógica del dolor). En ambos grupos se consiguió una mejora en ambos scores. Sin embargo, en este estudio que duró un año, para poder obtener las mismas puntuaciones en los scores se aclaró que el grupo de pacientes de AHBPM de-

bió recibir un número total de cinco infiltraciones, mientras que el grupo de AHAPM solamente recibió un total de tres infiltraciones. En ese mismo año, la AAOS (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*) publicó un reporte actualizado de alta calidad y evidencia basado en catorce estudios randomizados,¹⁰ en el cual se demostró la breve y dudosa efectividad de los AHBPM, pero no así en los AHAPM, en los cuales sí se logró una mejora en todos los *scores* empleados. Así, la evidencia actual parece mostrar la eficacia superior de los AHAPM que permiten, además, un efecto más duradero en comparación con los AHBPM.

Otro factor importante es la elastoviscosidad del AH (propiedad mecánica) y su correspondiente caracterización reológica (comportamiento del líquido sinovial al ser sometido a carga mecánica). Gomis *et al.* compararon tres AH de elastoviscosidades y PM diferentes con una solución *buffer* sobre aferentes nociceptivos, estableciendo de qué manera una única aplicación afectaba la sensibilidad de dichos nociceptores en la articulación de rata normal y con una inflamación aguda producto de someter dichas articulaciones a movimientos y presiones dolorosas.¹¹

Solo el AHAPM (y no los de más bajo PM y menor viscosidad) redujo la frecuencia de la descarga evocada en un 50% en las articulaciones, normales e inflamadas, demostrando que la elastoviscosidad 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, concluyen, por ende, que las propiedades elastoviscosas de las soluciones de AH son factores determinantes en la reducción de la actividad nerviosa que provoca dolor, en ambas articulaciones estudiadas. Esto parece indicar una propiedad analgésica y con duración más prolongada del AHAPM en comparación con el AHBPM.

Además, cuando se compara, por ejemplo, el AH con los corticosteroides, y teniendo en cuenta los efectos mecánicos y biológicos, la creciente evidencia sugiere que el AH proporciona mejores resultados para aliviar el dolor y mejorar la función a medio y largo plazo en comparación con estos fármacos en pacientes afectados por OA de rodilla.¹²

También se ha visto que la infiltración AHAPM prolonga el tiempo libre de RTR. Figueroa *et al.*¹³ evaluaron la viscosuplementación con AHAPM en pacientes mayores de sesenta años con OAR sintomática y signos radiológicos de OA moderada y severa e indicación de RTR. Dicho estudio fue realizado en setenta y tres pacientes (ochenta y ocho rodillas), con un seguimiento mínimo de 3.6 años desde la primera infiltración, en el cual se logró objetivar un 82% de pacientes con sobrevida libre de RTR a partir de la infiltración con AHAPM.

Por tanto, la evidencia actual parece mostrar que los AHAPM y evolucionados en términos de sus fuentes de

producción, propiedades elastoviscosas y reológicas son eficaces y seguros en el tratamiento de la OAR y los resultados contradictorios del pasado en términos de su utilidad se relacionan principalmente con los diferentes tipos usados en cada estudio.⁹ Se cree, entonces, que los AH para infiltración no deben tratarse como un grupo homogéneo en la artrosis de rodilla dado que los productos individuales tienen diferencias importantes que influyen tanto en su eficacia como en su seguridad.¹⁴

Efectivamente, la evolución de los AH ha hecho que, por medio del entrecruzamiento de sus moléculas, en la actualidad se consiguen hialuronatos de PM similar al líquido sinovial normal (4 a 6 millones de Daltons) y las fuentes de producción y tecnología de su elaboración determinen ventajas en relación a sus propiedades elastoviscosas y reológicas.⁷ El AH es actualmente utilizado en la creación de matrices biológicas artificiales para la ingeniería de tejidos porque es biocompatible, biodegradable, bioactivo, no inmunogénico ni trombogénico. Los conceptos de reticulación, generación de hidrogeles y la comprensión del comportamiento del líquido sinovial como fluido no newtoniano han resultado fundamentales en esta evolución.

Actualmente se logra la fabricación de hidrogeles a base de AH con propiedades mecánicas viscoelásticas y tasas de degradación adaptadas, que al mismo tiempo mantienen sus funciones biológicas nativas a través de la modificación química controlada y la reticulación covalente que implica unir los filamentos o moléculas aisladas de AH (muy lábiles) en una inmensa red de estas, confiriéndole esa cualidad de mayor PM y menor biodegradabilidad.

Una vez inyectada esa gran red (gel) es lentamente biodegradada a su más sencilla unidad, la molécula de AH, que es la que proporciona a las células un microambiente biológicamente adecuado, permitiendo y estimulando la proliferación celular, la migración y la producción de matriz extracelular (MEC) conduciendo al crecimiento de tejidos funcionales sanos, así como a la homeostasis articular. Esto permite a los AHAPM la propiedad de funcionar como un "gel a granel" o depósito de AH.¹⁵

Por otra parte, la propiedad de la reología es la viscosidad, que se define como la medida de la resistencia de un fluido a la deformación gradual por cizallamiento o tensión. En otras palabras, la viscosidad describe la resistencia de un fluido a fluir. Así, a mayor PM del AH más cercano es su comportamiento físico al de un fluido no newtoniano (FNN),¹⁶ que son aquellos fluidos cuya viscosidad no es constante, sino que varía con la temperatura y la velocidad cortante o de cizallamiento al que es sometido; es decir que aumenta su resistencia y la absorción cuanto mayor es el impacto mientras que si la fuerza impartida es menor o suave el FNN se desplaza confiriéndole entonces propie-

dades más lubricantes que absorbentes.

Por último, por sus abundantes cargas negativas, el AH puede absorber grandes cantidades de agua y expandirse hasta mil veces en volumen, formando una red hidratada suelta. Por lo tanto, el AH actúa como relleno de espacio, lubricante y tampón osmótico a la MEC nativa sana e hidratada, funciona como un tamiz, controlando el transporte de agua y restringiendo el movimiento de patógenos, proteínas plasmáticas y proteasas.

El avance en los conceptos de las características físicas mencionadas ha ido en paralelo con la mejor comprensión de las acciones y efectos del líquido sinovial en general y el AH en particular. Así, por ejemplo, se ha establecido que el AH tiene capacidad antioxidante y que interviene en la regulación de la agregación de macrófagos en los tejidos lesionados con reducción de la producción de IL-1 y TNF-alfa y estimulación de otras señales inflamatorias para la cicatrización de heridas.¹⁵ Por ende, parece a esta altura quedar claro que los modernos preparados de AH ejercen sus efectos benéficos en las viscosuplementación no solamente merced sus propiedades químicas sino también biológicas.

Puede entonces decirse que parece haberse superado una larga etapa de desarrollo y los modernos AH proveen los beneficios y alivios esperados para el tratamiento de una enfermedad crónica de enorme importancia sanitaria y económica como lo es la OAR.

De manera que el punto focal actual en la investigación del AH se centra en lograr la elección más adecuada de los distintos preparados disponibles en función de sus características y propiedades. La información disponible a futuro en este aspecto provendrá necesariamente de la realización de estudios clínicos *ad hoc* en relación a los diferentes preparados, a nivel mundial o regional, en términos de su eficacia y seguridad farmacológica.

Es por esto que nuestra experiencia de uso intentó objetivar los resultados recogidos en la práctica y en nuestro medio, en términos de eficacia y seguridad, con un prepa-

rado concreto de AH de alto PM y doblemente reticulado (CS) que cumple con los modernos postulados actuales de desarrollo de AH. Y si bien los resultados positivos y significativos, tanto estadística como clínicamente, aportan información local valiosa sobre el preparado analizado, nuestro estudio no carece de limitaciones: el tamaño muestral, el diseño (pre-post de un solo grupo), la variabilidad temporal en el llenado de los formularios, las características heterogéneas y subjetividad de los pacientes reclutados y la falta de comparación con otras poblaciones son algunas de las limitantes que deben ser tenidas en cuenta al analizar los resultados obtenidos por este trabajo y considerar su validez externa.

Los futuros estudios deberían enfocarse en superar estas limitantes con diseños y objetivos más ambiciosos tales como comparar el beneficio alcanzado por este tipo de tratamiento en diferentes poblaciones y/o comparaciones entre pacientes tratados con la combinación de otras terapias disponibles para el tratamiento de esta patología (infiltración con corticoides, fisiokinesioterapia, analgésicos orales, etc.).

CONCLUSIONES

El AH de alto PM y doblemente reticulado (Scientific Synovial® –CS–), administrado como viscosuplementación para la OAR, provee un tratamiento práctico, eficaz y seguro, mejoró estadística y clínicamente todos los parámetros de eficacia analizados, tanto la mejora global de los puntajes del cuestionario KOOS-12 postinfiltración como los correspondientes al alivio del dolor, la función articular y la calidad de vida del paciente. El uso del preparado se mostró seguro y sin aparición de efectos adversos de relevancia. Ya sea en los pacientes con indicación previa de RTR rechazada (n = 12) como en el resto de la muestra se verificó la supervivencia libre de prótesis hasta el final del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Langworthy MJ; Saad A; Langworthy NM. Conservative treatment modalities and outcomes for osteoarthritis: the concomitant pyramid of treatment. *Phys Sportsmed*, 2010; 38(2): 133-45.
- Cui A; Li H; Wang D; Zhong J; Chen Y; Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *E Clinical Medicine*, 2020; 29-30: 100587.
- Oteo Álvaro A. Mecanismos etiopatogénicos de la artrosis. *Rev Soc Esp Dolor*, 2021. DOI: 10.20986/resed.2021.3851/2020; Disponible en: http://gestoreditorial.resed.es/fichaArticulo.aspx?ia_rf=224681767-749235414274
- D'Lima DD; Fregly BJ; Patil S; Steklov N; Colwell CW. Knee joint forces: prediction; measurement; and significance. *Proc Inst Mech Eng [H]*, 2012; 226(2): 95-102.
- Fernández SM. SYSADOA: revisión crítica de la evidencia. *Rev Esp Reumatol*, 2005; 32(1): 28-31.
- Migliore A; Paoletta M; Moretti A; Liguori S; Iolascon G. The perspectives of intra-articular therapy in the management of osteoarthritis. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020; 17(9): 1213-26.
- Pilonieta CA. La viscosuplementación y sus efectos en la enfermedad articular. *Ortho-tips*, 2012; 8(2): 7.
- Rutjes AWS. Viscosuplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2012; 157(3): 180-91.
- 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(1): 702.
- Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline; 2nd Edition. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013; 21(9): 6.
- 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(1): 314-26.

12. Vaishya R; Pandit R; Agarwal AK; Vijay V. Intra-articular hyaluronic acid is superior to steroids in knee osteoarthritis: A comparative; randomized study. *J Clin Orthop Trauma*, 2017; 8(1): 85-8.
13. Figueroa D; Guiloff R; Garín A; Figueroa F; Guiloff B; Guarda T; et al. Viscosuplementación con ácido hialurónico en gonartrosis moderada a severa: seguimiento clínico a 3 años. *Artroscopia*, 2017; 24(4): 146-50.
14. Altman RD; Bedi A; Karlsson J; Sancheti P; Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med*, 2016; 44(8): 2158-65.
15. Xu X; Jha AK; Harrington DA; Farach-Carson MC; Jia X. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks. *Soft Matter*, 2012; 8(12): 3280.
16. 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(4): 6.