

Mejoría funcional en pacientes con gonartrosis tratados con infiltración intraarticular de ácido hialurónico versus hilano G-F 20

Thalía Marisela Nava-Tapia,* José Manuel Pérez-Atanasio,**
Enrique Vázquez-Morales,** Erin Esther King-Denis,* Jhonatan Males-Hoyos*

RESUMEN

Introducción: La osteoartritis es la enfermedad articular crónica más frecuente y causa importante de discapacidad en adultos. Existen numerosas opciones de tratamiento actuales, una de ellas es la viscosuplementación. El objetivo es comparar mejoría funcional acorde a la escala WOMAC de viscosuplementación con ácido hialurónico versus hilano G-F 20. **Métodos:** Estudio transversal de pacientes con gonartrosis grado II y III de Kellgren y Lawrence tratados mediante infiltración intraarticular con ácido hialurónico de bajo peso molecular (Suplasyn) o hilano G-F20 (Synvisc) de octubre de 2017 a febrero de 2018, una inyección semanal de 2 ml para un total de tres dosis. Se tomaron mediciones de acuerdo con la escala WOMAC al inicio y a los dos meses postinfiltración así como la ingesta de analgésicos previa a mediciones. Se realizó análisis bivariado para la comparación entre grupos y se aplicaron pruebas de correlación, intervalo de confianza de 95% considerando valor significativo $p < 0.05$. **Resultados:** 98 pacientes, 48 infiltrados con ácido hialurónico de bajo peso molecular y 50 infiltrados con hilano G-F 20. Ambos grupos mostraron una mejoría funcional en la escala WOMAC, el grupo Synvisc tuvo una mejoría

SUMMARY

Introduction: Osteoarthritis is the most frequent chronic disease and the most important cause of disability in adults. There are numerous current treatment options, one of which is viscosupplementation. The objective is to compare the functionality according to the WOMAC scale the viscosupplementation with a low molecular hyaluronic acid vs hylan G-F 20. **Method:** Transverse study, patients with Grade II and III gonarthrosis of Kellgren and Lawrence treated by intraarticular infiltration with a low molecular hyaluronic acid (Suplasyn) or hylan G-F 20 (Synvisc) from October 2017 to February 2018, a weekly injection of 2 ml for a total of three doses. An initial WOMAC scale was measured and a two months WOMAC scale after the infiltration, as well as the analgesic ingestion prior to measurements. Bivariate analysis was performed for comparison between groups and correlation tests were applied, 95% confidence interval considering significant value $p < 0.05$. **Results:** 98 patients, 48 infiltrates with a low molecular hyaluronic acid and 50 infiltrates with hylan G-F 20. Both groups have better WOMAC scale functionality, in the Synvisc group an average improvement of 7.24

* Médico Residente de Traumatología y Ortopedia.

** Médico adscrito de Traumatología y Ortopedia.

Hospital General Regional No. 2 «Dr. Guillermo Fajardo Ortiz» Villa Coapa, IMSS, Ciudad de México.

Dirección para correspondencia:

Thalía Marisela Nava-Tapia

Calzada las Bombas No. 117, Col. Los Girasoles I, 14310, Del. Coyoacán, Ciudad de México.

Correo electrónico: thalinava@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/orthotips>

promedio de 7.24 puntos. El grupo Suplasyn mostró una mejoría de 7.14 puntos con un valor de $p < 0.05$ en ambos. **Conclusión:** Existe mejoría funcional de acuerdo con la escala WOMAC en pacientes infiltrados con hilano G-F 20 y ácido hialurónico de bajo peso molecular a los dos meses postinfiltración; sin embargo, no se evidencia diferencia estadísticamente significativa en la mejoría funcional entre un ácido hialurónico de menor peso molecular e hilano G-F 20, al parecer ambos son equivalentes.

Palabras clave: Viscosuplementación, gonartrosis, hilano, ácido hialurónico.

*points. In the Suplasyn group there was an improvement of 7.14 points, with a value of $p < 0.05$ in both. **Conclusion:** There is a functional improvement in the WOMAC scale measurement in patients infiltrated with hylan G-F 20 and a low molecular hyaluronic acid two months after infiltration, however a no statistically significant difference in the functional improvement between a hyaluronic acid lower molecular weight and hylan is demonstrated, both of which seem to be equivalent.*

Key words: Viscosupplementation, gonarthrosis, hylan, hyaluronic acid.

INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) es una enfermedad articular crónica degenerativa con componente inflamatorio¹ caracterizada por degeneración y pérdida del cartilago hialino y hueso subcondral así como daño al tejido sinovial.² Es la causa principal musculoesquelética de deterioro en la movilidad en la edad adulta.^{3,4} La OA resulta de una alteración en el balance entre el daño y la reparación del cartilago articular.^{5,6}

El ácido hialurónico es un componente del líquido sinovial y del cartilago articular, actúa como lubricante, en una rodilla sana se encuentran 2 ml aproximadamente, en una concentración de 2.5 a 4.0 mg/ml.^{7,8} La viscosuplementación se basa en la restauración de las propiedades del líquido sinovial, lo que permite la restauración de la estructura y función de la articulación normal.⁹

La infiltración intraarticular de ácido hialurónico puede reducir el dolor asociado a artrosis de rodilla por diversos mecanismos que incluyen: inhibición de nociceptores, estimulación endógena de producción de ácido hialurónico, efectos antiinflamatorios e inhibición de la actividad de las metaloproteinasas.^{10,11}

De acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de Osteoporosis y Osteoartrosis, la viscosuplementación se incluye como paso dos en manejo de osteoartrosis.¹² Numerosos metaanálisis han investigado la evidencia en cuanto a la eficacia de la viscosuplementación para aliviar los síntomas de OA,^{13,14} además se ha comparado la eficacia entre hilanos y ácidos hialurónicos de bajo o mediano peso molecular concluyendo que no existe diferencia significativa en distintas escalas funcionales a corto y mediano plazo.^{15,16}

SUPLASYN es una solución viscoelástica que contiene ácido hialurónico obtenido por biofermentación de *Streptococcus* sp. con una longitud de cadena molecular entre 500-730 KDa. SYNVISC (hilano G-F 20) está compuesta por el hilano A y el hilano B con un peso molecular medio de 6,000 kDa.¹⁷

El objetivo de este estudio es comparar la mejoría funcional de dolor y rigidez de acuerdo con la escala WOMAC en pacientes con gonartrosis grado II y III infiltrados con hilano G-F 20 y un ácido hialurónico de bajo peso molecular a los dos meses postinfiltración.

MÉTODOS

Estudio transversal, se incluyeron pacientes con diagnóstico radiológico de gonartrosis grado II y III de Kellgren y Lawrence manejados entre octubre de 2017 y febrero de 2018 con infiltración intraarticular de ácido hialurónico de bajo peso molecular (Suplasyn) e hilano G-F 20 (Synvisc), que no contaran con datos de ocupación articular o proceso infeccioso activo. Se excluyeron aquellos pacientes que no contaran con ambas mediciones de la escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*). La sustancia a infiltrar se decidió con base en criterio del médico tratante con experiencia amplia en realizar infiltraciones intraarticulares de rodilla. Se efectuaron tres infiltraciones, una cada semana de Suplasyn en una presentación de hialuronato sódico a 1% en 2 ml y Synvisc en presentación con composición a 0.8% que contiene 16 mg/2 ml.

Previo a la primera infiltración se aplicó *test* de la escala WOMAC, que incluye 24 ítems en rubros de dolor, rigidez y limitación funcional, asimismo se interrogó acerca del consumo de analgésicos en las tres semanas anteriores. La segunda medición de la escala WOMAC se tomó dos meses posteriores a la última infiltración, se exploró al paciente en búsqueda de datos de proceso infeccioso o complicación; de igual forma se interrogó sobre el uso de analgésicos en las últimas tres semanas y de la presencia de complicaciones inmediatas a la infiltración como edema, infección del sitio de punción, enrojecimiento y dolor intenso.

RESULTADOS

Un total de 98 pacientes que contaban con criterios de inclusión y exclusión, 50 para el grupo infiltrado con hilano G-F20 (grupo A) y 48 para el grupo infiltrado con hialuronato sódico (grupo B), la distribución por género fue de 66 mujeres (67.3%) y 32 hombres (32.6%) en ambos grupos.

Para comparar las medias de las poblaciones se hicieron pruebas de normalidad para verificar la distribución de la población, una vez verificada la normalidad mediante prueba de Kolmogórov-Smirnov se realizó prueba t de Student para comparar las medias de dos muestras independientes de cada una de las variables cuantitativas de interés de este estudio y χ^2 para variables cualitativas, encontrando que no existía diferencia estadísticamente significativa de las características demográficas entre el grupo A (Synvisc) y grupo B (Suplasyn) de acuerdo con la tabla demográfica de referencia con un valor de $p > 0.05$ (*Cuadro I*).

En el grupo A (Synvisc) se detectó un total de 50 registros de pacientes que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, 33 pacientes de sexo femenino (66%) y 17 sexo masculino (34%), nueve pacientes con infiltración de ambas rodillas con un total de 59 rodillas infiltradas; se observó y realizó el registro sobre el consumo de algún tipo de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en las tres semanas previas a primera consulta e infiltración, en este grupo se evidenció que 27 de ellos (54%) habían ameritado consumo de AINE en las últimas tres semanas, 23 (46%) no referían consumo de AINE.

En el grupo B (Suplasyn) se observó un total de 48 registros de pacientes que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, 33 pacientes de sexo femenino (68%) y 15 sexo masculino (31%), 28 pacientes con infiltración de ambas rodillas para un total de 76 rodillas infiltradas con una edad media de 61.39 ± 9.69 . Se registró el consumo de algún tipo de AINE en las tres semanas previas a consulta e infiltración, en este grupo se encontró que 32 de ellos (66%) habían ameritado consumo de AINE en las últimas tres semanas y únicamente 16 (33%) no referían consumo de AINE tres semanas previas.

En cuanto al valor dos meses postinfiltración en la escala WOMAC se observó una media de 51.9 ± 14.5 en grupo A vs. 51.88 ± 13.43 en grupo B, con un valor $p > 0.05$ entre ambos grupos, indicando que no había diferencia estadísticamente significativa entre los dos.

Se midió además la mejoría en puntos y porcentaje de la evaluación WOMAC preinfiltración y postinfiltración (Cuadro II), el grupo A mostró una mejoría en promedio de 7.24 ± 6.74 , es decir, 7.54%. El grupo B tuvo una mejoría de 7.14 puntos promedio en la escala WOMAC, ± 4.18 , 7.43%, se realizó análisis estadístico mediante pruebas de asociación para dos muestras independientes obteniendo un valor de $p > 0.05$.

Cuadro I. Tabla demográfica.				
		Synvisc n = 50	Suplasyn n = 48	Valor p
Escala Kellgren y Lawrence	Grado II	18 (36%)	12 (25%)	0.23
	Grado III	32 (64%)	36 (75%)	
Sexo	Femenino	33 (66%)	33 (68.7%)	0.77
	Masculino	17 (34%)	15 (31.2%)	
Edad		62.44 ± 12.35	61.39 ± 9.69	0.64
Peso		70.59 ± 12.73	69.84 ± 11.99	0.76
IMC		28.35 ± 3.70	28.11 ± 3.68	0.72
WOMAC preinfiltración		59.14 ± 12.78	59 ± 13.66	0.958

Cuadro II. Media, desviación estándar, valor máximo y valor mínimo de puntaje en la escala WOMAC preinfiltración y postinfiltración por grupo.				
Puntaje escala WOMAC		Grupo A Synvisc n = 50	Grupo B Suplasyn n = 48	p
Preinfiltración	X	59.14	59	0.958
	DE	± 12.78	± 13.66	
	V. mín.	21	29	
	V. máx.	79	96	
Postinfiltración	X	51.9	51.88	0.993
	DE	± 14.5	± 13.43	
	V. mín.	18	24	
	V. máx.	72	89	
Mejoría en puntos	X	7.24	7.14	0.93
	DE	± 6.74	± 4.18	

Se hizo un análisis estadístico no paramétrico mediante prueba U de Mann-Whitney para muestras relacionadas para comparar en cada grupo aislado la mejoría en puntaje en la escala WOMAC, obteniendo en ambos grupos un valor de $p < 0.05$.

No hubo ningún registro de complicaciones en ninguno de los grupos, tales como edema, dolor, enrojecimiento en área de infiltración o infección.

DISCUSIÓN

No existe una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría en puntaje en la escala WOMAC entre ambos grupos de pacientes. Si bien el hilano G-F 20 presenta características reológicas muy similares al ácido hialurónico de una rodilla sana, se evidenció que no resultó determinante para conferir al paciente una mayor mejora funcional y de dolor.

Los pacientes mostraron mejoría en cuanto a dolor, rigidez y limitación funcional acorde a la escala WOMAC preinfiltración y postinfiltración en ambos grupos, observando una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución del puntaje.

La disminución en el uso de la medicación de rescate, es decir, antiinflamatorios no esteroideos es también un indicador de la eficacia del tratamiento en cuanto a la reducción de dolor.

Una debilidad de este estudio es el tiempo de seguimiento corto (dos meses), actualmente hay diversos estudios con seguimientos a seis y 12 meses, en los que se observa que la mejoría funcional medida en la escala WOMAC es de 30-40%.¹⁸

Nicholls midió en 2018 las propiedades reológicas de ácidos hialurónicos e hilanos de diferente peso molecular en el rango de 500 a 6,000 kDa y detectó que los ácidos hialurónicos sintéticos con características más semejantes al líquido sinovial de una rodilla sana en cuanto a viscosidad, patrón de entrecruzamiento de cadenas y coeficiente de dilución son aquéllos que oscilan en el rango de 1,000 a 3,600 kDa de peso molecular, los ácidos hialurónicos comparados en este estudio se ubican en ambos extremos de los rangos: Suplasyn 500-700 kDa y Synvisc 6,000 kDa, aun así, ambos mostraron un resultado similar.¹⁹

CONCLUSIONES

El uso de un ácido hialurónico de menor peso molecular para el tratamiento de la sintomatología y el dolor en pacientes con gonartrosis grado II y III no representa una diferencia versus el uso de un ácido hialurónico de alto peso molecular como el hilano G-F 20.

La viscosuplementación confiere al paciente una mejoría en cuanto al dolor, rigidez y limitación funcional, representando una alternativa segura y eficaz para el manejo de gonartrosis sin los efectos adversos que conlleva la ingesta crónica de antiinflamatorios no esteroideos, práctica habitual en estos pacientes.

Ambas sustancias reportaron perfiles de seguridad y eficacia similares para el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial ni entidades sin ánimo de lucro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang H, Zhang K, Zhang X, Zhu Z, Yan S, Sun T, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 51.
2. Petrella RJ, Emans PJ, Alleyne J, Dellaert F, Gill DP, Maroney M. Safety and performance of Hydros and Hydros-TA for knee osteoarthritis: a prospective, multicenter, randomized, double-blind feasibility trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 57.
3. van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008; 128 (8): 815-823.
4. Martin-Martin LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 94.
5. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review of the evidence. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97 (24): 2047-2060.
6. Gigante A, Callegari L. The role of intra-articular hyaluronan (Sinovial) in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2011; 31 (4): 427-444.
7. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2015; 372 (11): 1040-1047.
8. Tasciotoğlu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2003; 22 (2): 112-117.
9. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial[®]) vs hylan G-F20 (Synvisc[®]) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19 (11): 1294-1300.
10. Gonzalez-Fuentes AM, Green DM, Rossen RD, Ng B. Intra-articular hyaluronic acid increases cartilage breakdown biomarker in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2010; 29 (6): 619-624.
11. Conduah AH, Baker CL, Baker CL. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. *J Pain Res.* 2009; 2: 87-98.
12. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44 (3): 253-263.
13. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19 (6): 611-619.
14. Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013; 6: 57-63.
15. Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C. Hylan G-F 20 versus low molecular weight hyaluronic acids for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *BioDrugs.* 2016; 30 (5): 387-396.
16. Maheu E, Zaïm M, Appelboom T, Jeka S, Trc T, Maasalu K, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29: 527-235.
17. Nicholls M, Manjoo A, Shaw P, Niazi F, Rosen J. Rheological properties of commercially available hyaluronic acid products in the united states for the treatment of osteoarthritis knee pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018; 11: 1179544117751622.
18. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, Liou IH, Chen YH, Hung CL. Comparison of single intra-articular injection of novel hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-one for knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial of efficacy and safety. *J Bone Jt Surg.* 2017; 99 (6): 462-471.
19. Nicholls M, Manjoo A, Shaw P, Niazi F, Rosen J. A comparison between rheological properties of intra-articular hyaluronic acid preparations and reported human synovial fluid. *Adv Ther.* 2018; 35 (4): 523-530.