

Resultados comparativos entre la aplicación intraarticular de colágeno PVP contra hilano G-F 20 en pacientes con gonartrosis

Arturo Leal Oliva,¹ Luis Carlos Mejía Rohenes,² Ascención Benítez Romero,³ Mariam Castillo Rupit⁴

RESUMEN

Antecedentes: el origen de la gonartrosis es multifactorial y su tratamiento multidisciplinario. La viscosuplementación es una línea de tratamiento con la que se busca reestablecer las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial para promover la homeostasia articular. El colágeno PVP y el hilano G-F 20 tienen diferentes mecanismos de acción y se han utilizado para tratar este padecimiento.

Objetivo: comparar la aplicación intraarticular de colágeno PVP con la de hilano G-F 20 en pacientes con gonartrosis.

Pacientes y método: estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal y observacional, en el que se reclutaron 80 pacientes de 35 a 55 años de edad, con gonartrosis grado II o III, y se asignaron al azar a dos grupos de 40 personas. Cada grupo fue tratado con un medicamento diferente. Se registró el índice de Lequesne y la escala visual análoga del dolor (EVA) antes del tratamiento, al mes y a los seis meses. Al final se compararon los resultados utilizando el método de χ^2 .

Resultados: 65% de la muestra estaba conformada por mujeres. En el grupo tratado con colágeno PVP, la mediana de edad fue de 48 años; se obtuvo un promedio de disminución de tres puntos en la escala de Lequesne y de 62.5% en la escala visual análoga (EVA) sostenida a seis meses. En el grupo tratado con hilano G-F 20, la mediana de edad fue de 50 años; el índice de Lequesne disminuyó, en promedio, 2.5 puntos y la calificación de la EVA a seis meses disminuyó 55%. De acuerdo con el método de χ^2 , la diferencia de 0.5 puntos en la escala de Lequesne a seis meses es estadísticamente significativa a favor del colágeno PVP ($p > 0.05$).

Conclusiones: ambos medicamentos producen buenos resultados en el tratamiento del dolor causado por gonartrosis y mejoran la función articular. El colágeno PVP fue más efectivo que el hilano G-F 20 en la disminución del índice de Lequesne; sin embargo, tiene la desventaja de que requiere mayor número de aplicaciones intraarticulares y, por ende, el tratamiento es más costoso.

Palabras clave: gonartrosis, colágeno PVP, hilano G-F 20, Lequesne, EVA, comparación, funcional.

ABSTRACT

Background: Gonarthrosis is a multifactorial disease with a multidisciplinary treatment. Viscosupplementation is a line of treatment that seeks to restore the viscoelastic properties of the synovial fluid in order to balance synthesis and degradation of cartilage. Collagen PVP and Hylan G-F 20 have both different action mechanisms and have been used to complement the treatment of gonarthrosis.

Objective: To compare intraarticular application of collagen PVP and Hylan G-F 20 in patients with gonarthrosis.

Patients and method: A prospective, randomized, longitudinal and observational study was done, in which we recruited 80 patients with gonarthrosis grades II or III. The age range was between 35 and 55 years old and we randomized them into two groups containing 40 patients. Each group was treated with either collagen PVP or Hylan G-F 20. We registered their Lequesne index and visual analogue scale (VAS) score previous to start therapy, at one month and six months after finished treatment. In order to compare the results on both groups we used the χ^2 method.

Results: 65% of patients were women. For the group treated with collagen PVP the median of age was 48 years. The average of improvement was 3 points for the Lequesne index and 62.5% in the VAS score at six months. Whereas the group treated with Hylan G-F 20 had a median of age of 50 years, the average amelioration in the Lequesne index was 2.5 points and 55% at the VAS score at six months. According to the χ^2 test, the difference between these groups was statistically significant favoring collagen PVP ($p > 0.05$).

Conclusions: Both drugs show good results in the treatment of pain related to gonarthrosis, as well as improvement of the articular function. Application of collagen PVP showed a significant improvement regard to Hylan G-F 20 in the reduction of the Lequesne score; however, it has the disadvantage of requiring more intraarticular applications and, thus, it implies a higher cost treatment.

Key words: gonarthrosis, collagen PVP, Hylan G-F 20, Lequesne, functional, improvement, compared.

La osteoartrosis es la enfermedad articular más común. Se calcula que aproximadamente 50% de las personas mayores de 60 años y 80% de las mayores de 80 sufren algún grado de osteoartrosis que les provoca dolor y limitación funcional.^{1,2}

La causa de este padecimiento es multifactorial y se han definido varios factores de riesgo:³

- Factores genéticos (cambio de un aminoácido de cisteína por arginina en la molécula de colágeno).⁴
- Antecedentes familiares: incluso 70% de las personas con osteoartrosis pueden tener antecedentes familiares del padecimiento, según la articulación afectada.⁵
- Factores mecánicos:⁵ el sobrepeso y las deformidades angulares (se ha demostrado que si pierden 5 kg de peso y la pérdida se mantiene durante cinco años, el riesgo relativo de sufrir artrosis disminuye en 50%).¹
- Traumatismos previos.
- Factores metabólicos, endocrinos y el mismo envejecimiento.

La fisiopatología molecular de la osteoartrosis se debe a una disparidad entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que regulan la remodelación de los componentes de la matriz extracelular en el cartílago articular.^{6,7} Se forman infiltrados de células mononucleares

que sintetizan factores solubles, los cuales incrementan la proliferación celular y la producción de proteasas y citocinas proinflamatorias, entre las que se incluyen la interleucina 1B (IL-1B) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estos factores contribuyen a la inflamación de la cápsula sinovial articular y a la disregulación de la función condral.⁸

El tratamiento de la osteoartrosis es multimodal, y según cada caso, se usará uno o varios de los recursos disponibles en forma simultánea. Estas medidas van desde: control de factores de riesgo y modificación de estilos de vida, terapia física, analgésicos, viscosuplementación, inyección de esteroides intraarticulares y otros procedimientos quirúrgicos.⁹

La viscosuplementación es el restablecimiento de las propiedades de viscosidad y elasticidad del líquido sinovial mediante la inyección intraarticular de sustancias farmacológicas derivadas del ácido hialurónico, con el fin de promover la homeostasia articular.¹⁰

Existen dos mecanismos de acción de la viscosuplementación en la osteoartrosis:⁴

1. Efecto mecánico: bloquea las terminaciones nerviosas aferentes de la membrana sinovial, lo que disminuye el dolor y mejora la movilidad y la funcionalidad.
2. Efecto biológico: reduce la producción de IL-1B y de metaloproteasas; mejora la homeostasia articular y estimula la producción de líquido sinovial sano.

El ácido hialurónico es elaborado por los sinoviocitos tipo B de la membrana sinovial, y es uno de los principales componentes de la matriz extracelular. Se entrelaza con otros proteoglicanos para formar cadenas moleculares que le otorgan al líquido sinovial sus características reológicas. Una rodilla sana contiene aproximadamente 2 mL de líquido sinovial, con una concentración de ácido hialurónico de 2.5 a 4 mg/mL.¹⁰ En la rodilla artrósica esta concentración disminuye 50 a 75%.^{10,11}

El hilano G-F 20 (Synvisc) se extrae del hialuronato de la cresta de los gallos; se procesa y purifica mediante entrecruzamiento de moléculas para lograr un peso molecular que varía entre 4 y 6 millones de daltons.¹² Estas propiedades bioquímicas lo asemejan al líquido sinovial de pacientes sanos, por lo que se requieren menos aplicaciones, además de que conserva su ventana terapéutica durante 6 a 12 meses. Se ha

¹ Médico residente de cuarto año, avalado por la Universidad La Salle.

² Jefe del servicio de Ortopedia y Traumatología.

³ Médico adscrito al módulo de cirugía articular.

⁴ Médico cirujano.
Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

Correspondencia: Av. Gral. Ignacio Zaragoza 1711, colonia Ejército Constitucionalista, CP 09220, México, DF. Correo electrónico: arturoleal1985@gmail.com

Recibido: agosto 2013.

Aceptado: octubre 2013.

Este artículo debe citarse como: Leal-Oliva A, Mejía-Rohenes LC, Benítez-Romero A, Castillo-Rupit M. Resultados comparativos entre la aplicación intraarticular de colágeno PPV contra hilano G-F 20 en pacientes con gonartrosis. *Rev Esp Med Quir* 2013;18:306-311.

usado como tratamiento coadyuvante de la gonartrosis en aplicaciones intraarticulares semanales de 2 mL en tres dosis.¹³

Existen estudios del colágeno polimerizado (Fibroquel) en los que se demuestran propiedades inmunomoduladoras *in vitro* en modelos de cartilago y hueso humano,^{14,15} así como propiedades estimulantes en la regeneración de tejidos;¹⁶ estas propiedades favorecen la restitución del equilibrio condral: inducen la proliferación de condrocitos y síntesis de proteínas propias del cartilago hialino. También regula negativamente la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1B, IL-8, TNF- α) y moléculas de adhesión como ELAM-1 y VCAM-1.¹⁷

El colágeno polimerizado produce buenos resultados funcionales y tiene un amplio perfil de seguridad en el tratamiento de pacientes con gonartrosis mediante la aplicación de seis inyecciones intraarticulares de colágeno polimerizado (Fibroquel), a dosis de 1.5 mL diluido con lidocaína al 1% semanalmente.^{18,19}

Pero: ¿existe alguna ventaja terapéutica entre estas dos moléculas, dados sus mecanismos de acción para tratar la gonartrosis?

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal y observacional de 80 sujetos reclutados por muestreo aleatorio simple de la lista de pacientes de primera vez atendidos en la consulta externa de marzo de 2011 a marzo de 2012. La muestra estuvo limitada por el número de unidades disponibles en farmacia para determinado periodo.

Los pacientes se reclutaron de acuerdo con los siguientes criterios: ser derechohabientes del ISSSTE, tener entre 35 y 55 años de edad, con diagnóstico de gonartrosis de grados II o III de la clasificación del Colegio Americano de Reumatología, corroborado radiográficamente, y sexo indistinto.

Se excluyeron los pacientes con lesiones ligamentarias, meniscales o plicas diagnosticadas mediante resonancia magnética que requirieran tratamiento quirúrgico, que se les hubiera inyectado intraarticularmente algún tipo de medicamento, que se les hubiera practicado algún procedimiento quirúrgico (artroscopia, meniscectomía, osteotomías o artroplastias), que tuvieran alguna otra

enfermedad autoinmunitaria diagnosticada (artritis reumatoide, lupus, artritis seronegativas, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, etc.), que tuvieran otros padecimientos que ocasionaran dolor referido al muslo o la rodilla (coxartrosis, hernias discales, neuropatías periféricas u otras enfermedades metabólicas) o que se les hubiera diagnosticado alguna enfermedad psiquiátrica.

Los pacientes que no cumplieron con la aplicación de todas las dosis o a los que no se les pudo ubicar para el seguimiento, se eliminaron del estudio. En el caso de pacientes con gonalgia bilateral, pese a que se dio tratamiento a ambas rodillas, sólo se tomaron como valores de referencia los de la rodilla con más síntomas.

Los 80 pacientes se dividieron al azar en dos grupos de 40 cada uno; se asignaron por muestreo aleatorio simple usando contenedores numerados al momento de aceptar el tratamiento. Una vez asignados a los grupos o iniciado el tratamiento con alguno de los dos medicamentos, los investigadores no pudieron hacer modificaciones.

Al grupo 1 se le administraron tres inyecciones intraarticulares de hilano G-F 20 de 2 mL, semanalmente.

Al grupo 2 se le aplicaron seis inyecciones intraarticulares semanales de colágeno PVP de 1.5 mL, diluidos en 1.5 mL de lidocaína simple al 1%.

El número de dosis y la posología se basó en las recomendaciones existentes en la bibliografía médica para el tratamiento de la gonartrosis de acuerdo con cada medicamento.^{12,13,18,19}

Durante el estudio, además de las aplicaciones intraarticulares, se otorgaron las medidas básicas de rehabilitación física a los participantes.

Antes de realizar las infiltraciones intraarticulares, se obtuvo consentimiento por escrito de los pacientes y se les explicaron los beneficios y los posibles efectos adversos o complicaciones de los medicamentos.

Para medir la intensidad de los síntomas, se utilizaron dos herramientas: la escala de Lequesne, que valora la calidad de la función de la articulación de acuerdo con el dolor referido por el paciente para determinadas actividades, y la escala visual análoga del dolor, que es un parámetro subjetivo de los síntomas. Con ambas escalas se midió la intensidad de los síntomas de los pacientes en tres ocasiones: antes del tratamiento, al mes y a los seis meses de la última infiltración.

Con el fin de averiguar si la diferencia de puntos mejorados con cada medicamento era estadísticamente significativa, se usó la prueba de χ^2 . Se dividieron las observaciones en dos columnas: grupo 1 (hilano G-F 20) y grupo 2 (colágeno PVP), y dos filas: pacientes que mejoraron por arriba de la mediana y pacientes que no mejoraron por arriba de la mediana del grupo con menor mejoría a seis meses.

RESULTADOS

De los 80 pacientes estudiados, 65% eran mujeres (Figura 1). La distribución por sexo fue equitativa en ambos grupos terapéuticos; sin embargo, se observó sesgo general en el sexo de los pacientes: 65% mujeres vs 35% hombres, causado por la mayor demanda de atención médica de mujeres en este instituto. El grado de gonartrosis tuvo una distribución uniforme entre ambos grupos, aunque la muestra general reveló más pacientes con gonartrosis grado II; esto se debió, quizá, a la mediana de la edad, además de los criterios de inclusión del estudio: pacientes sin deformidades angulares ni operaciones previas (Figura 2). No se observaron reacciones adversas ni complicaciones derivadas de la aplicación del medicamento en ningún grupo.

En el grupo tratado con hilano G-F 20, la mediana fue de 50 ± 5.3 años; 37.5% de los pacientes tenía gonartrosis grado III. La mediana del índice de Lequesne en este grupo fue de 9 (límites: 5 y 19 puntos) y aminoró, en promedio, dos puntos al mes de concluido el tratamiento y 2.5 puntos a los seis meses. La calificación de la escala visual análoga disminuyó 55% a seis meses (Figura 3).

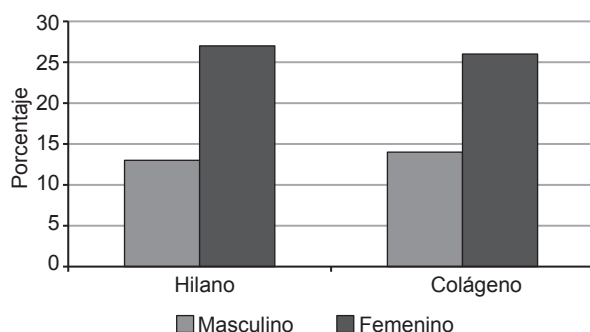


Figura 1. Distribución de los pacientes por sexo.

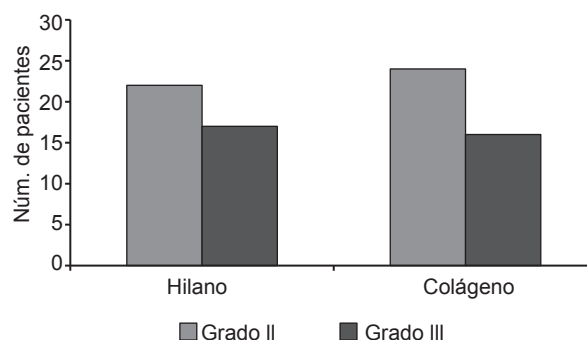


Figura 2. Distribución de los pacientes por grado de gonartrosis.

En el grupo tratado con colágeno PVP, la mediana de edad fue de 48 ± 6.6 años (límites: 35 y 55 años); 35% de los pacientes tenía gonartrosis grado III. La mediana del índice de Lequesne inicial fue de 9 ± 2.4 puntos (límites: 6 y 16.6 puntos); se obtuvo un promedio de disminución de 2.5 puntos en la escala de Lequesne a un mes de concluido el tratamiento y de tres puntos en la evaluación a seis meses en los pacientes tratados con colágeno PVP. La calificación de la escala visual análoga disminuyó, en promedio, 62.5% en este mismo grupo a los seis meses de terminado el tratamiento (Figura 4).

El valor de χ^2 en este estudio fue de 5 para un grado de libertad, y se encontró $p > 0.05$ con respecto a la disminución del índice de Lequesne en el grupo tratado con colágeno PVP comparado con el de hilano G-F 20, a seis meses de terminado el tratamiento.

DISCUSIÓN

Ambos medicamentos produjeron buenos resultados en el tratamiento del dolor causado por gonartrosis y mejoraron la función articular. El colágeno PVP fue más efectivo que el hilano G-F 20 para disminuir el índice de Lequesne; sin embargo, tiene la desventaja de que requiere mayor número de aplicaciones intraarticulares y, por ende, el tratamiento es más costoso.

La muestra analizada fue pequeña, por lo que con- vendría hacer un ensayo multicéntrico para aumentar el valor estadístico de este estudio.

Debe investigarse en cuánto tiempo, en promedio, regresa al valor basal el índice de Lequesne (si es que

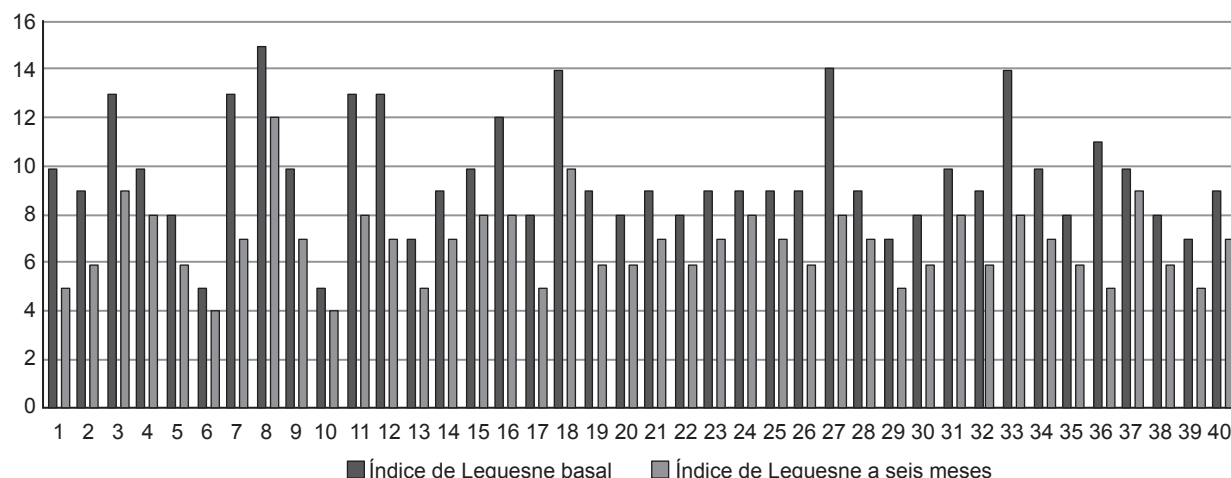


Figura 3. Valor del índice de Lequesne basal y a los seis meses de terminado el tratamiento en el grupo tratado con hilano G-F 20.

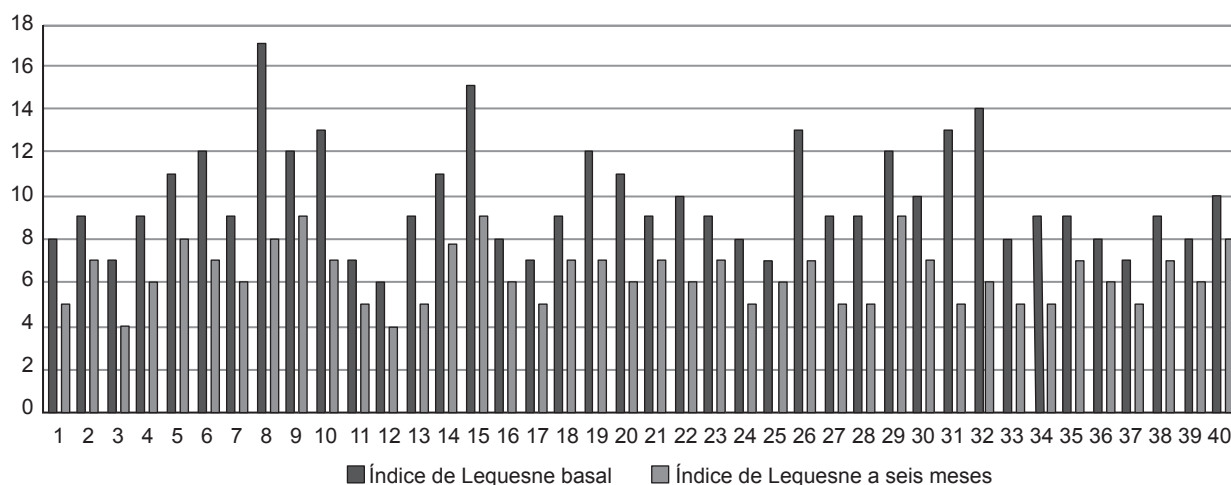


Figura 4. Valor del índice de Lequesne basal y a los seis meses de terminado el tratamiento en el grupo tratado con colágeno-PVP.

ocurre), y si existe algún efecto aditivo en la mejoría funcional al aplicar nuevas inyecciones articulares a los seis meses.

REFERENCIAS

- Langworthy MJ, Saad A, Langworthy NM. Conservative treatment modalities and outcomes for osteoarthritis: the concomitant pyramid of treatment. *Phys Sportsmed* 2010;2:133-145.
- Arthritis Foundation. The facts about arthritis. Disponible en línea en: www.arthritis.org
- Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005;44:7-16.
- Arango P. La viscosuplementación y sus efectos en la enfermedad articular. *Ortho-tips AMOT* 2012;8:80.
- Golding M, Golding S. Osteoarthritis: current questions. *J Cell Physiol* 2007;213:626-634.
- Cahue S, Sharma L, Dunlop D, et al. The ratio of type II collagen breakdown to synthesis and its relationship with the progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;14:1087-1090.
- Aignat T, Martin J, et al. Osteoarthritis: aging of matrix and cells. *Current Drug Targets* 2007;8:325-331.
- Borzi RM, Mazzetti I. Chemokines in cartilage degradation. *Clin Orthop Relat Res* 2004;427:S53-S61.

9. AOOS Clinical Guidelines. Treatment of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty). Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2008.
10. Cardona JI. La viscosuplementación como tratamiento alternativo en la osteoartritis. *Ortho-tips AMOT* 2012;8:87-92.
11. Divine JG, Zazulak B. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:113-122.
12. Complete Prescribing Information for SYNVISIC, Laboratorio Genzyme. Disponible en línea: <http://www.synvisic.com/HCP/about/benefits.aspx>
13. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P. Long-term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33:946-950.
14. Furuzama J, Alcocer J, Diaz de Leon L. Collagen PVP decreases collagen turnover in synovial tissue cultures from rheumatoid arthritis patients. *Ann NY Acad Sci* 1999;878:508-602.
15. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé O, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis I. *In vitro* study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591-597.
16. Suárez A, Salgado R, Zamira A, et al. Inducción del tejido de granulación por parte de Lassar vs colágeno-polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa. *Cir Plast* 2004;14:5-13.
17. Furuzawa-Carballeda J, Krötzsch E, Barile-Fabris L, Alcalá M, Espinosa-Morales R. Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down-regulates IL-1B, TNF- α , ELAM-1 and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:83-86.
18. Furuzama-Carballeda J, Muñoz Chablé O, Macías Hernández S. Efecto del colágeno polimerizado tipo I en osteoartritis de rodilla II. Estudio *in vivo*. *Eur J Clin Invest* 2009;39:598-606.
19. Magaña y Villa MC, Ontiveros Reyes E, Ramírez Calderón A. Uso del colágeno polimerizado tipo 1 en el tratamiento no quirúrgico de la gonartrosis. Experiencia en el IMSS. *Ortho-tips AMOT* 2012;8:103-110.