

# Eficacia y seguridad de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico en la artrosis de rodilla. Evaluación clínica y ecográfica

F. Navarro<sup>a</sup>, G. Herrero-Beaumont<sup>b</sup>, E. Naredo<sup>c</sup>, J. Paulino<sup>d</sup>, J. Tornero<sup>e</sup> e I. Villanueva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Servicio de Reumatología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España

<sup>c</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Nuestra Señora del Carmen. Ciudad Real. España.

<sup>e</sup>Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario. Guadalajara. España.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del ácido hialurónico (AH) intraarticular en pacientes con artrosis de rodilla.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo, multicéntrico, no controlado con 6 meses de seguimiento. Se incluyó a 111 pacientes ambulatorios diagnosticados de artrosis de rodilla según criterios clínicos y radiológicos (excepto grado IV de Kellgren). A los pacientes se les administraron 5 inyecciones intraarticulares de AH (Adant<sup>®</sup>, Tedec-Meiji Farma S.A.) con cadencia semanal. La eficacia se evaluó a las 2, 12 y 24 postratamiento respecto del dolor global (EVA), índice Lequesne, índice WOMAC, valoración global por el paciente y el investigador (escala tipo Likert), rango de movimiento de flexión y extensión, y consumo de analgésicos. Se realizó ecografía de rodilla al inicio y al final del estudio. La seguridad se valoró mediante registro sistemático de acontecimientos adversos.

**Resultados:** Los pacientes mostraron mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros respecto a los valores basales ( $p \leq 0,01$ ). A los 6 meses, el 68% de los pacientes valoró su situación como mejor o mucho mejor. La presencia y cantidad de derrame sinovial en la articulación de la rodilla disminuyó de forma considerable tras el tratamiento. Los acontecimientos adversos fueron, sobre todo, locales y debidos mayoritariamente a la técnica de administración, y aparecieron reacciones por inyección en el 2,4% de los casos.

**Conclusión:** La administración de AH intraarticular es una alternativa eficaz y bien tolerada para el tratamiento

de la artrosis de rodilla leve a moderada, con mejoría sintomática de hasta 6 meses.

**Palabras clave:** Ácido hialurónico. Artrosis de rodilla. Viscosuplementación.

## Efficacy and safety of intraarticular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: clinical and ultrasonographic evaluations

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of hyaluronic acid (HA) therapy in patients with osteoarthritis of the knee.

**Materials and methods:** We performed a prospective, multicenter, noncontrolled study with a 6-month follow-up. One hundred eleven outpatients with a diagnosis of knee osteoarthritis based on clinical and radiological criteria (except for Kellgren grade IV) were enrolled in the four participating centers. Five sequential intraarticular injections of HA (Adant<sup>®</sup>, Tedec-Meiji Farma, S.A.) were administered over a 4-week period. Efficacy was evaluated at the follow-up visits (2, 12 and 24 weeks after the final injection) by comparing posttreatment with baseline scores for the following variables: overall knee pain on a visual analog scale, Lequesne Index, WOMAC Index, patient and investigator overall assessment of efficacy on a 5-point Likert scale, knee range of movement, and analgesic consumption. Knee ultrasonography was performed at baseline and at the end of the study. Safety was evaluated by systematic recording of adverse events (AE).

**Results:** A statistically significant improvement in all the efficacy variables analyzed ( $p \leq 0.01$ ) compared with baseline values was found at each of the follow-up visits. At 24 weeks, more than 68% of the patients rated their

Correspondencia: Dr. F. Navarro.

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena.

Av. Dr. Fedriani, 3. 41071 Sevilla. España.

Correo electrónico: federiconavarro@supercable.es

Manuscrito recibido el 27-4-2005 y aceptado el 28-10-2005.

status as better or much better. The presence and amount of intraarticular fluid in the knee joint, assessed by ultrasonography, diminished dramatically after HA treatment. Most of the adverse events were local and were mainly due to the administration technique; the incidence of AEs due to injection was 2.4%.

**Conclusion:** Intraarticular administration of HA is an effective, safe and well-tolerated alternative in the treatment of mild-to-moderate osteoarthritis with symptomatic improvement lasting up to 6 months.

**Key words:** Hyaluronic acid. Osteoarthritis of the knee. Viscosupplementation.

## Introducción

La artrosis es una enfermedad crónica degenerativa que se manifiesta por deformidad, dolor de la articulación afectada y diversos grados de incapacidad funcional. Entre las terapias usadas para su tratamiento destaca el ácido hialurónico (AH), indicado en pacientes que no responden a terapia no farmacológica y analgésica<sup>1</sup>; sus efectos son más comparables a los de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que a los corticoides. El AH también actúa sobre los síntomas pero más lentamente y está incluido dentro de los SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis)<sup>2</sup>. El AH es un polisacárido de elevado peso molecular ampliamente distribuido en el tejido conectivo de los animales. Es un componente mayoritario del fluido articular que proporciona nutrientes al cartílago articular, lubrica las articulaciones y actúa como amortiguador de las cargas tensionales (efecto viscoelástico). También tiene efectos relacionados con la retención de agua. Aunque su acción fisiológica no está por completo dilucidada, se piensa que desempeña un importante papel en los tejidos conectivos y en los tejidos de sostén, como componente matricial extracelular protegiendo de agentes externos e infecciones. La administración de AH de peso molecular entre 600.000 y 1.200.000 Da induce un incremento de la producción de AH endógeno<sup>3</sup> y es capaz de disminuir la apoptosis de condrocitos inducida por óxido nítrico<sup>4,5</sup>.

En varios ensayos clínicos la administración del AH por vía intraarticular ha demostrado eficacia en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Su administración puede normalizar las características del líquido sinovial, reducir el dolor y mejorar la función articular, disminuyendo el proceso inflamatorio del tejido sinovial y favoreciendo el proceso reparador del cartílago<sup>3,6,7</sup>.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico con un diseño "pre-post", para la valoración de la efi-

ca y seguridad de las infiltraciones de AH en la artrosis de rodilla. En el reclutamiento de pacientes participaron 4 centros.

## Selección de los pacientes

Entre agosto de 1997 y junio de 1999 se incluyó a 111 pacientes de ambos sexos, mayores de 40 años, con diagnóstico clínico-radiológico de artrosis de rodilla, que presentaran dolor en EVA  $\geq 40$  mm y un índice de Lequesne de entre 4 y 14. Fueron excluidos los pacientes con cambios radiológicos en grado IV de Kellgren y Lawrence, mujeres embarazadas, o en edad fértil que no utilizaran anticonceptivos eficaces o en período de lactancia; pacientes con alteraciones del sistema nervioso central, inmunodeprimidos o en tratamiento con terapia inmunodepresora sistémica; sensibilidad conocida al AH; artrosis de rodilla con brote de inflamación en la articulación; enfermedad inflamatoria articular (espondilitis, artritis reumatoide, artropatía microcristalina); pacientes en lista de espera para cirugía o en situación de demanda de incapacidad; imposibilidad, a juicio del investigador, para cumplir el tratamiento o el seguimiento o presencia de cualquier proceso que pudiera interferir con el tratamiento o la evaluación. También se excluyó a los pacientes infiltrados con corticoides en los 6 meses previos, el uso de AINE en los 14 días previos al comienzo del estudio y los pacientes que hubieran participado en un ensayo de algún fármaco en investigación en los 30 días anteriores a la primera visita.

## Procedimientos del estudio

Tras evaluación clínica basal se administraron 5 inyecciones intraarticulares de AH (Adant®) con una semana de intervalo entre cada una de ellas. La administración se realizó en condiciones de asepsia y, en el caso de pacientes con artrosis bilateral, sólo se administró AH en la rodilla más sintomática.

La eficacia fue evaluada a las 2, 12 y 24 semanas después de la última inyección de AH mediante la valoración de las variables siguientes: dolor en EVA de 0 a 100 (0 ausencia de dolor y 100 el mayor dolor posible), índice WOMAC en EVA de 0 a 100, índice de Lequesne, valoración global de la eficacia por el paciente y el investigador mediante escala Likert de cinco puntos (mucho peor, peor, igual, mejor o mucho mejor), movilidad articular (ángulo de flexión/extensión mediante goniómetro) y nivel de consumo de analgésicos. El índice WOMAC está compuesto por 3 subescalas: subescala de dolor (5 ítems), subescala de rigidez (2 ítems) y subescala de función física (17 ítems). Así, el rango de puntuación posible es 0 a 500 para el dolor, de 0 a 200 para la rigidez, y de 0 a 1.700 para la función física; para cada

ítem el 0 es el mejor resultado y el 100 el peor posible. En este estudio se usó una versión española validada<sup>8</sup>.

### Ecografía

El estudio ecográfico se realizó en cada uno de los centros participantes en el estudio por especialistas entrenados en la técnica. Se llevó a cabo una exploración ecográfica de la rodilla tratada en la visita basal y en la última visita de seguimiento. Se definió derrame intraarticular como la presencia de contenido hipoecoico en el receso suprapatelares mayor de 4 mm de diámetro máximo anteroposterior. El derrame se cuantificó subjetivamente en 4 estadios<sup>9</sup> (0 ausencia, 1 derrame leve, 2 moderado, 3 intenso). Asimismo, se evaluaron 3 parámetros ecográficos del cartílago articular femoral: claridad, integridad de la interfase cartílago-tejido blando y grosor en mm en las siguientes 6 localizaciones: cóndilo externo, cóndilo interno y receso intercondíleo inmediatamente suprapatelares y 1,5 cm por encima. El cartílago hialino normal es anecoico; sin ecos en su interior y presenta límites muy nítidos<sup>10</sup>. La claridad del cartílago articular se clasificó semicuantitativa y subjetivamente en 4 grados: 0 = ausencia de ecos internos, 1 = mínima presencia, 2 = presencia moderada, 3 = presencia intensa. La integridad de la interfase cartílago-tejido blando se puntuó subjetivamente en 4 estadios: 0 = normal, 1 = cambios leves, 2 = moderados, 3 = intensos. La puntuación final de los parámetros claridad e integridad resultó de la suma de la puntuación obtenida en los 6 puntos de referencia mientras que la del grosor del cartílago fue la media de las puntuaciones en estos 6 puntos.

### Seguridad

La evaluación de seguridad se realizó en los pacientes que recibieron al menos una inyección intraarticular de AH (población para seguridad). En cada visita del estudio, incluidas las de seguimiento, se registraron todos los posibles acontecimientos adversos. Para determinar el grado de imputabilidad al producto en estudio se utilizó el algoritmo de Naranjo<sup>11</sup>, y se describió como *du-doso, posible, probable y cierto*; y se consideraron relacionados con el producto en estudio los acontecimientos posibles, probables y ciertos.

### Medicación concomitante

Durante el estudio se permitió el consumo de paracetamol, paracetamol más codeína, metamizol y tramadol excepto en las 24 h anteriores a cada visita de seguimiento.

### Estudio estadístico

El análisis de la población por protocolo (PP) se realizó en los pacientes que recibieron el 100% del tratamiento, sin violaciones mayores del protocolo y que realizaron todas las visitas de seguimiento. El análisis por intención de tratar (ITT) se realizó en el grupo constituido por aquellos pacientes mayores de 40 años con diagnóstico clínico y radiológico de artrosis, que cumplieran con los criterios ya descritos referentes al consumo de corticoides, AINE, y productos en fase de investigación y que al menos realizaron la primera visita de seguimiento (2 semanas postratamiento).

Se partió de la hipótesis de realizar un estudio no controlado que permitiese estimar la eficacia en la población, considerando como respuesta al tratamiento una mejoría  $\geq 20\%$  en al menos 2 de las variables EVA de dolor, índices de Lequesne y WOMAC o mejoría  $\geq 20\%$  en una de las 3 variables anteriores y mejoría en un punto en las escalas de valoración global de la eficacia por parte del paciente y del investigador. Una mejoría inferior a los criterios anteriores, el no cambio o empeoramiento fueron considerados no respuesta al tratamiento. El tamaño de muestra final se estableció en 112 pacientes, que incluye un 10% de abandonos.

Se realizó estadística descriptiva, calculando medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable. Para las variables dimensionales con distribución gaussiana se ha obtenido el promedio aritmético como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión; para las variables que no adoptaron distribución gaussiana así como para las variables ordinarias se utilizaron la mediana, el intervalo mínimo-máximo y el intervalo semiintercuartilar. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de variables nominales y ordinales.

Al tratarse de un ensayo no controlado, se llevó a cabo un análisis intragrupo, comparando los datos pre y postratamiento. Para variables dimensionales con distribución gaussiana, la comparación entre el valor postratamiento y el basal se llevó a cabo mediante la prueba de la t de Student para datos pareados. Análogamente, para variables cuantitativas con distribución no gaussiana o variables ordinales, se utilizó la prueba de Wilcoxon o de equivalente no paramétrico del análisis de varianza para mediciones repetidas (prueba de Friedman). Para variables nominales se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  para datos pareados (prueba de McNemar).

La significación estadística se estableció en 0,05.

### Aspectos éticos

El ensayo se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. El protocolo y la información al paciente fueron aprobados

**TABLA 1. Características demográficas y basales de los pacientes. Población para seguridad (n = 111)**

Datos demográficos	
Edad (media ± DE)	62 ± 8,6
IMC (media ± DE)	30,8 ± 4,6
Sexo	
Varones	8 (7,2%)
Mujeres	103 (92,8%)
Grado I	1 (0,9%)
Grado II	41 (36,9%)
Grado III	69 (62,2%)
Datos basales (media ± DE)	
Dolor global (EVA)	68,31 ± 14,47
Índice de Lequesne	11,81 ± 1,75
Índice WOMAC global	1.255 ± 382,81
Dolor	253,80 ± 87,95
Rigidez	102,25 ± 56,71
Función física	899,44 ± 270,43
Movilidad articular	
Ángulo de flexión	112,68 ± 12,14
Ángulo de extensión	173,46 ± 17,33

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; EVA: escala visual analógica.

por los comités éticos de los hospitales participantes. Los pacientes dieron su consentimiento por escrito antes de su entrada en el estudio.

## Resultados

Se incluyó a un total de 111 pacientes, 103 mujeres y 8 varones, cuyos datos basales se resumen en la tabla 1. Cinco pacientes abandonaron el estudio: 4 por pérdida en el seguimiento y 1 por acontecimiento adverso. Por tanto, 106 pacientes constituyeron la población ITT. De éstos, 22 fueron excluidos de la población PP por tener una o más violaciones mayores del protocolo (12 perdidos en el seguimiento, 2 con EVA basal < 40 mm, 7 por consumo de medicamentos no permitidos, de los cuales 5 estaban tratados con AINE y 2 con SYSDOA concretamente sulfato de glucosamina, 3 con desviación excesiva entre visitas) por lo que esta población quedó integrada por 84 pacientes.

## Eficacia

La tabla 2 muestra la evolución de las variables de eficacia a lo largo de las 24 semanas de duración del estudio. En el análisis por ITT, la intensidad del dolor global mejoró de manera significativa con respecto al valor basal ya a las 2 semanas después de la última inyección administrada ( $p < 0,01$ ) (fig. 1).

Los cambios en el índice WOMAC tuvieron a lo largo del estudio un comportamiento paralelo al del dolor en EVA (fig. 2). El WOMAC global mejoró en un 30% a las 2 semanas postratamiento ( $p < 0,01$ ). Aunque en la semana 24 tuvo tendencia a disminuir, la mejoría continuó siendo superior al 20% respecto al valor basal y la significación estadística se mantuvo. Las subescalas de dolor y función física del WOMAC experimentaron también mejorías clínicamente relevantes en todas las visitas de seguimiento respecto a la valoración inicial

**TABLA 2. Evolución de los índices de evaluación de eficacia a lo largo del estudio (valor porcentual)**

Parámetro	Basal		2 semanas		12 semanas		24 semanas	
	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP
Dolor global <sup>a</sup>	68,0	68,1	41,8	40,1	42,0	42,0	48,3	47,1
WOMAC <sup>a</sup>	54,5	53,2	39,0	36,2	40,0	38,7	43,3	42,0
WOMAC dolor <sup>a</sup>	50,6	50,0	35,6	33,7	37,3	36,7	39,1	37,7
WOMAC rigidez <sup>a</sup>	50,6	50,1	36,5	33,7	35,0	34,3	39,8	39,3
WOMAC función <sup>a</sup>	56,1	54,6	40,3	37,3	41,4	39,9	45,0	43,7
Lequesne <sup>a</sup>	49,4	48,6	41,0	39,2	41,2	40,2	43,8	42,6
p < 0,01 respecto al basal								
Valoración paciente <sup>b</sup>	–	–	80,2	81,0	71,6	71,1	68,2	69,2
Valoración investigador <sup>b</sup>	–	–	80,2	82,1	69,5	69,9	64,8	66,7

<sup>a</sup>Las puntuaciones de WOMAC global y subescalas de dolor, función física y rigidez, y el índice de Lequesne se han recalculado en una escala de 0 (peor situación posible) a 100 (mejor situación posible).

<sup>b</sup>Mucho mejor + mejor respecto a la situación basal.

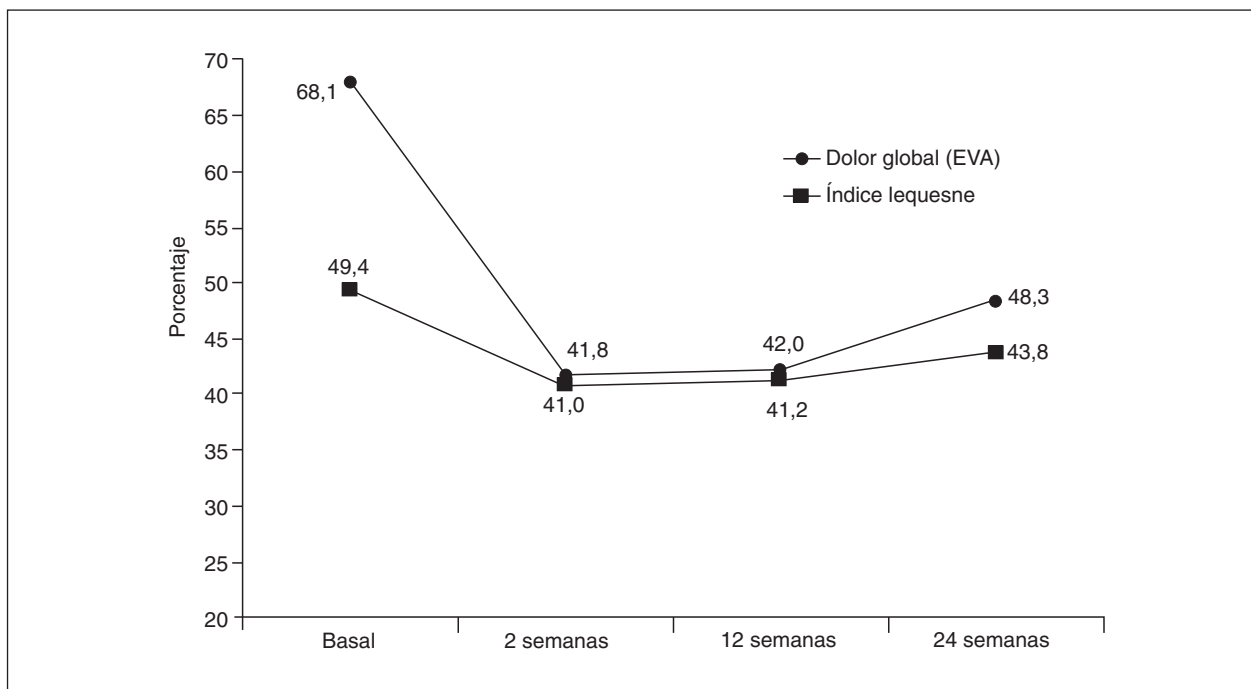


Figura 1. Evaluación del dolor global (EVA) y del índice de Lequesne. Población ITT.

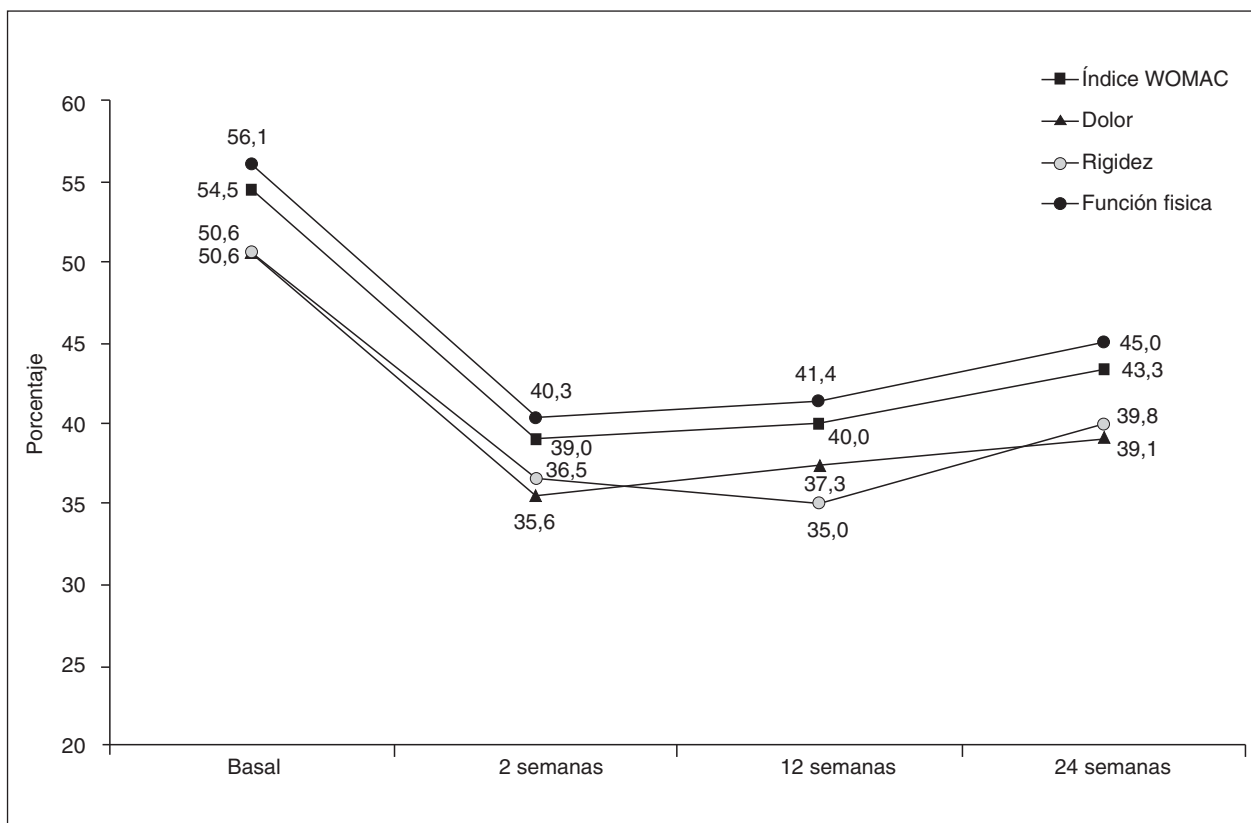


Figura 2. Evolución del índice WOMAC y de las subescalas de dolor, rigidez y función física. Población ITT.

**TABLA 3. Respuesta al tratamiento\***

Semanas postratamiento	Evaluación	Análisis ITT, n (%)	Análisis PP, n (%)
2	Respuesta	71 (66,9)	61 (72,6)
	No respuesta	35 (33,0)	23 (27,4)
12	Respuesta	62 (64,6)	54 (64,3)
	No respuesta	34 (35,4)	30 (35,7)
24	Respuesta	54 (55,3)	48 (57,1)
	No respuesta	42 (44,7)	36 (42,9)

\*Respuesta al tratamiento = mejoría  $\geq$  20% en al menos 2 de las variables EVA de dolor, índice de Lequesne y WOMAC; o mejoría  $\geq$  20% en una de las 3 variables anteriores + mejoría en un punto en las escalas de valoración global de la eficacia por parte del paciente y del investigador.

**TABLA 4. Evolución de las variables del estudio ecográfico (población ITT)**

	Basal		24 semanas		p
	Media (DE)	n	Media (DE)	n	
Claridad	9,51 (2,81)	101	9,79 (2,74)	82	NS
Integridad	9,60 (2,92)	101	10,05 (2,90)	82	0,01
Grosor	2,08 (0,53)	101	2,01 (0,48)	81	NS
Derrame sinovial	0,46 (0,75)	103	0,33 (0,54)	83	0,0001

DE: desviación estándar; NS: no significativo.

( $p < 0,01$ ) aunque con tendencia a una disminución de la eficacia en las últimas semanas de seguimiento. La subescala de rigidez del WOMAC experimentó una reducción próxima al 30% desde la semana 2 postratamiento ( $p < 0,01$ ). Al final del estudio la mejoría fue superior al 20% establecido como criterio de cambio clínico relevante en todas estas variables ( $p < 0,01$ ) (fig. 2). El índice de Lequesne también mostró mejoría con disminución estadísticamente significativa desde la semana 2 hasta la 24. Sin embargo, el porcentaje de mejora no fue superior al 20% del valor basal (fig. 1).

En la visita a las 2 semanas postratamiento el 80% de los pacientes valoró su estado como mejor o mucho mejor con respecto a la visita basal, coincidiendo con la valoración por el investigador. Este porcentaje disminuyó progresivamente hasta las 24 semanas con valores del 68,2 y 64,8% para valoración del paciente y del investigador, respectivamente. Un 15% de los pacientes no experimentó cambios en su situación clínica y en otro 15%, la situación empeoró al final del período de seguimiento.

Adicionalmente, el rango de flexión y extensión mejoró de manera uniforme y progresiva, aunque modesta, a lo largo del período de seguimiento, y fue más pronunciada la mejoría del ángulo de flexión de la rodilla.

Los resultados de la evaluación de la respuesta o no respuesta al tratamiento se detallan en la tabla 3. El 67%

de los pacientes cumplieron los criterios respuesta al cabo de 2 semanas de finalizar las infiltraciones, y un 65% a las 12 semanas. Al cabo de 6 meses de la última administración de AH, el porcentaje de respondedores fue del 5%. El consumo de analgésicos fue ligeramente menor en el grupo que cumplió criterios de respuesta al tratamiento, si bien las diferencias con el grupo de no respuesta no alcanzaron nivel de significación estadística ( $p = 0,836$ ).

### Ecografía

El grosor y la claridad del cartílago articular no mostraron cambios significativos (tabla 4). La integridad de la interfase cartílago-tejido blando sí cambió de forma significativa al final del período de seguimiento ( $p = 0,01$ ). Más relevante fue la evolución del derrame intraarticular, observándose que al final del estudio había disminuido muy significativamente la cuantía de líquido sinovial en la rodilla ( $p = 0,0001$ ). Considerando la evolución de este parámetro en la subpoblación con datos de derrame al comienzo y al final del estudio, en la semana 24 se puso de manifiesto un aumento significativo del número de pacientes sin derrame o con derrame leve respecto a aquel con derrame moderado o intenso ( $p = 0,01$ ) (tabla 5).



**TABLA 5. Evolución del derrame articular a lo largo del estudio**

Derrame sinovial	Basal	%	24 semanas	%
Ausente	54	65,85	59	71,95
Leve	19	23,17	20	24,39
Moderado	7	8,54	3	3,66
Grave	2	2,44	–	–
Total	82	100,44	82	100

**TABLA 6. Reacciones adversas (n = 14)**

Descripción	n	Porcentaje respecto al total de pacientes
Inflamación en el punto de inyección	4	3,6
Hiperpigmentación cutánea	8	7,2
Dolor local	1	0,9
Alteración hepática	1	0,9

### Seguridad

Durante el estudio se registraron 62 acontecimientos adversos de los cuales 48 (77,4%) se consideraron no relacionados: 46 enfermedades concomitantes y 2 acontecimientos adversos dudosos. Los 14 acontecimientos adversos restantes fueron considerados reacciones adversas al fármaco (tabla 6). Estas 14 reacciones adversas (9 de intensidad leve y 5 moderada) incluyeron 1 caso de alteración de la función hepática. El resto de los acontecimientos consistieron en reacciones locales relacionadas con la técnica de administración: inflamación del lugar de la inyección (4), hiperpigmentación cutánea en la zona de administración (8) y dolor local (1). Dos pacientes interrumpieron el tratamiento con AH por reacción adversa (1 por reacción inflamatoria local y 1 por alteración hepática). La incidencia de reacciones adversas en el lugar de la inyección apareció en el 2,4% de todas las infiltraciones practicadas durante el estudio.

### Discusión

Nuestro estudio confirma los resultados de otros trabajos, que demuestran que las inyecciones intraarticulares de AH son beneficiosas para los pacientes con artrosis de rodilla<sup>6,7</sup>. No obstante, se trata de un ensayo abierto no controlado y, aunque refleje con más fidelidad la práctica clínica diaria, los resultados deben contemplarse dentro de este contexto teniendo en cuenta las limitaciones de este tipo de estudios. En comparación con la situación basal, todas las variables evaluadas muestra-

ron diferencias clínicas relevantes, y estadísticamente significativas, que se mantuvieron durante los 6 meses de seguimiento. Al final de este período, más de 2/3 de los pacientes valoraron el estado global de la enfermedad como mejor o mucho mejor, en forma paralela a la valoración del investigador.

Dado que en el momento de diseñar nuestro ensayo no existía una definición clara de lo que se debe considerar respuesta clínicamente relevante ni unos límites predefinidos para definir la mejoría para los índices compuestos, de acuerdo con las recomendaciones entonces en vigor se definió *a priori* un criterio de respuesta significativa. Este criterio se ajusta de forma bastante aproximada a las recomendaciones posteriores de la OARSI<sup>12</sup>. De acuerdo con nuestro índice, al final de las 24 semanas de seguimiento tanto en la población ITT como PP, más de un 55% de los pacientes incluidos cumplía con los criterios de respuesta con mejoría superior al 20% en 2 o más de las variables. Estos resultados concuerdan con los descritos en diversos ensayos<sup>3,6,7</sup>, tanto abiertos como controlados (frente a placebo, mucopolisacáridos, corticoides, AINE, etc.), en los que la tolerancia fue calificada de “muy buena” y, comparativamente con los corticoides, se demostró que los efectos del AH fueron más duraderos<sup>7</sup>. En nuestro estudio, el examen ecográfico no mostró cambios significativos en la claridad ni en el grosor del cartílago articular femoral. Hubo cambios en la interfase cartílago-partes blandas que podrían enjuiciarse como deterioro según el índice preestablecido. Estos datos son difíciles de interpretar en el contexto de un estudio a corto plazo y probablemente se deban a la carencia de medidas ecográficas objetivas y estandarizadas de lesión del cartílago hialino.

Varios trabajos han demostrado que el espesor del cartílago articular puede medirse con fiabilidad y precisión mediante ecografía, comparada con la resonancia magnética y/o con la medición directa tras la escisión quirúrgica<sup>13-17</sup>. Se requieren, sin embargo, más estudios a largo plazo para determinar el valor de la técnica ecográfica como medida de desenlace de la calidad y cantidad del cartílago articular, elaborar índices reproducibles, determinar la cuantía de los cambios que pudieran ser significativos y establecer el valor pronóstico a largo plazo correlacionando los hallazgos ecográficos con desenlaces a largo plazo, como la radiografía simple o la función física<sup>18</sup>.

La ecografía es una técnica muy sensible en la detección del derrame articular<sup>19-22</sup>. La sensibilidad de esta modalidad de imagen en la identificación de derrame en la rodilla ha demostrado ser mayor que la de la exploración física<sup>23,24</sup>. A lo largo de este estudio se encontró una disminución significativa del derrame, tanto en el número de pacientes que lo presentan como en su severidad, coincidiendo con lo descrito en otros trabajos<sup>25,26</sup>, aunque en ellos no se utilizaron técnicas de imagen para constatarlo. En la rodilla artrósica el derrame se asocia

al dolor y, a la inversa, está probado que la presencia de derrame moderado o grave es más frecuente en pacientes artrósicos con dolor que en aquellos que no lo experimentan<sup>27</sup>. Cabe esperar que terapias eficaces en el control de los síntomas sean también capaces de disminuir la presencia de líquido en las articulaciones.

El AH utilizado en este ensayo tiene un excelente perfil de seguridad. No se presentó ninguna reacción de hipersensibilidad en consonancia con el origen de la molécula obtenida por biotecnología. Las reacciones adversas que se encontraron coinciden con las descritas en la literatura médica<sup>6,7</sup> tanto en naturaleza como en incidencia y fueron en general de carácter leve y debidas, casi en su totalidad, a la técnica de administración. Los datos de este estudio confirman que las inyecciones intraarticulares de AH constituyen una alternativa eficaz y bien tolerada para el tratamiento de la artrosis de rodilla, con al menos 6 meses de duración de los efectos.

Los resultados obtenidos apoyan el criterio actual, que considera el AH un tratamiento sintomático de acción lenta (SYSADOA). Según las recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR)<sup>1</sup>, el AH está indicado en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico convencional ni al uso de analgésicos, pudiendo resultar especialmente beneficioso en aquellos en los que los AINE no selectivos o los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 sean ineficaces o estén contraindicados. Su fundamento teórico se basa en la restauración de la homeostasis en el medio intraarticular de las articulaciones afectadas por procesos degenerativos o inflamatorios crónicos. Sin embargo, y de acuerdo con los datos farmacocinéticos, el AH administrado de forma exógena comienza a abandonar el espacio articular 2 h después de su administración y se ha eliminado por completo al cabo de 4 días<sup>28</sup>. El hecho de que los beneficios terapéuticos son más duraderos que su permanencia en el organismo justifica la hipótesis de que el mecanismo de acción va mucho más allá de un mero efecto mecánico. De hecho, se empieza a aceptar que el efecto terapéutico del AH se debe a una combinación de sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas<sup>3,29</sup>. Si en virtud de estas propiedades el AH es capaz de modificar el curso clínico de la artrosis de rodilla, como indica algún estudio preliminar<sup>30</sup>, es algo que necesita ser cuidadosamente explorado.

## Bibliografía

- Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1905-15.
- Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes C, Pelletier J. Guidelines for Testing Slow Acting Drugs in Osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1994;21 Supl 41:65-73.
- Altman RD, Moskowitz RW, Hyalgan® Study Group. Intraarticular Sodium Hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Clinical Trial. *J Rheumatol.* 1998; 25:2203-12.
- Blanco FJ, Maneiro E, Fernández-Sueiro JL, De Toro FJ, Freire M, Graña J, et al. Acción biológica del ácido hialurónico sobre los condrocitos artrósicos humanos. *Rev Esp Reumatol.* 2000;27:233.
- Maneiro E, López-Armada MJ, Fuentes I, Fernández-Sueiro JL, Lema B, Graña G, et al. Influencia del peso molecular sobre los efectos biológicos del ácido hialurónico en los condrocitos articulares humanos. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:243.
- Adams ME. An Analysis of Clinical Studies of the Use of Crosslinked Hyaluronan, Hylan, in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1993;20 Supl 39:16-8.
- Peyron JG. Intraarticular Hyaluronan Injections in the Treatment of Osteoarthritis: State of the Art Review. *J Rheumatol.* 1993;20 Supl 39:10-5.
- Villanueva I. Quality of Life in Osteoarthritis. Evaluation of physical function in knee osteoarthritis: Validation of an Spanish version of the WOMAC Questionnaire. Doctoral Thesis. University of Seville; 2001.
- Smith MD. Immunohistochemistry of normal synovium. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:785-90.
- Grassi W, Lamanna G, Farina A, Cervigni C. Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28:398-403.
- Naranjo CA, Bustos V, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
- Dougados M, LeClaire P, Van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8:395-403.
- Ostergaard M, Court-Payen M, Gideon P, Wieslander S, Cortsen M, Lorenzen I, et al. Ultrasonography in arthritis of the knee. A comparison with MR imaging. *Acta Radiol.* 1995;36:19-26.
- McCune WJ, Dedrick DK, Aisen AM, MacGuire A. Sonographic evaluation of osteoarthritic femoral condylar cartilage. Correlation with operative findings. *Clin Orthop.* 1990;254:230-5.
- Jonsson K, Buckwalter K, Helvie M, Niklason L, Martel W. Precision of hyaline cartilage thickness measurements. *Acta Radiol.* 1992;33:234-9.
- Iagnocco A, Coari G, Zoppini A. Sonographic evaluation of femoral condylar cartilage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21:201-3.
- Martel W, Adler RS, Chan K, Niklason L, Helvie MA, Jonsson K. Overview: new methods in imaging osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1991; 27:32-7.
- Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, et al. Recommendations for a Core Set of Outcome Measures for Future Phase III Clinical Trials in Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis. Consensus Development at OMERACT III. *J Rheumatol.* 1997;24:799-802.
- Van Holsbeeck M, Introcaso JH. Musculoskeletal ultrasonography. *Radiol Clin North Am.* 1992;30:907-25.
- Alasaarela EM, Alasaarela ELI. Ultrasound evaluation of painful rheumatoid shoulders. *J Rheumatol.* 1994;21:1642-8.
- Ostergaard M, Court-Payen M, Gideon P, Wieslander S, Cortsen M, Lorenzen I, et al. Ultrasonography in Arthritis of the Knee. A comparison with MR imaging. *Acta Radiol.* 1995;36:19-26.
- De Maeseneer M, Jacobson JA, Jaovisidha S. Elbow effusion. Distribution of joint fluid with flexion and extension and imaging implications. *Invest Radiol.* 1998;33:117-25.
- Hauzeur EP, Mathy L, De Maertelaer V. Comparison between clinical evaluation and Ultrasonography in detecting hydrarthrosis of the knee. *J Rheumatol.* 1999;26:2681-3.
- Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is Superior to Clinical Examination in the Detection and Localization of Knee Joint Effusion in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:966-71.
- Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 1993;1:97-103.
- Scott D, Coleman PJ, Mason RM, Levick JR. Interaction of intraarticular hyaluronan and albumin in the attenuation of fluid drainage from joints. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1175-82.
- Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1330-7.
- Antonias KN, Fraser JRE, Muirden KD. Distribution of biologically labeled hyaluronic acid injected into joints. *Ann Rheum Dis.* 1973;32:103-11.
- Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12:75-82.
- Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30 2 Supl 1:19-25.