

CONSEJERÍA DE SALUD

# Ácido hialurónico estabilizado en el tratamiento de la artrosis

Informe 10 / 2006

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
de Andalucía



**Consejería de Salud**  
**Agencia de Evaluación de**  
**Tecnologías Sanitarias de**  
**Andalucía**

**Respuesta rápida**

**Ácido hialurónico estabilizado  
en el tratamiento de la artrosis**

**Sevilla, marzo 2006**

**Informe 10 / 2006**



**Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1**  
**41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)**  
**Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677**  
**Email: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)**

LLANOS, Aurora

Ácido hialurónico estabilizado en el  
tratamiento de la artrosis [Archivo de  
ordenador] / autores, Aurora Llanos, Román  
Villegas. -- Sevilla : Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2006  
15 p. ; pdf. -- (Informe ; 10/2006)

Fecha del Informe: marzo 2006. -- Fichero  
en formato pdf, publicado en la página web de  
la Agencia: [www.juntadeandalucia.es/salud/  
orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

1. Ácido hialurónico-Uso terapéutico  
2. Osteoartritis-Terapia I. Villegas, Román  
II. Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía III. Título IV. Serie  
WE 348

Depósito Legal: SE-1733-06

ISBN: 84-689-8329-2

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Directora: Purificación Gálvez Daza

[www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

**Autores:** Aurora Llanos, Román Villegas

**Documentación:** Antonio Romero, M<sup>a</sup>Jesús Pírez

***Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de intereses, relacionado con el tema tratado, que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados de dicho informe.***

***Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.***

## ÍNDICE

|                          |    |
|--------------------------|----|
| RESUMEN EJECUTIVO .....  | 5  |
| INTRODUCCIÓN.....        | 6  |
| OBJETIVOS .....          | 7  |
| MATERIAL Y MÉTODOS ..... | 8  |
| RESULTADOS .....         | 9  |
| DISCUSIÓN.....           | 13 |
| REFERENCIAS .....        | 15 |
| CONCLUSIONES.....        | 14 |

## RESUMEN EJECUTIVO

**Título:** Ácido Hialurónico estabilizado en el tratamiento de la artrosis

**Autor:** Aurora Llanos, Román Villegas

**Fecha de inicio:** 9 de marzo de 2006

**Fecha de finalización:** 15 de marzo de 2006

### Resumen:

Desde la Comisión de Tecnología Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío, se plantea la conveniencia de incorporar a este centro un nuevo preparado estabilizado del ácido hialurónico para el tratamiento de la osteoartrosis. El presente informe se realizó para dar respuesta a las dudas suscitadas sobre su eficacia. En él, se sintetizan los resultados expuestos en las publicaciones recuperadas de la búsqueda bibliográfica realizada a tal efecto.

El ácido hialurónico estabilizado es una nueva generación de preparados de AH, que a diferencia de los compuestos disponibles hasta la fecha, están producidos completamente de fuentes no animales (NAHSA). Las ventajas teóricas que presentaría con respecto a los preparados convencionales se basan en el incremento del tiempo de permanencia intra-articular, lo que proporcionaría una mayor concentración de ácido hialurónico en la articulación y un mayor tiempo de resistencia, que junto al aumento de su densidad (consistencia gel) harían que el tratamiento requerido para alcanzar los efectos terapéuticos se limitara a una sola inyección, a diferencia de los preparados anteriores en los que son necesarias varias aplicaciones semanales.

Sólo se recuperó un ensayo clínico controlado aleatorizado y a doble ciego en el que se comparó la eficacia y la seguridad del NASHA con placebo en pacientes con osteoartrosis de rodilla (asociada o no a artrosis en otras localizaciones). El resto de las publicaciones seleccionadas contaron con múltiples limitaciones metodológicas que impiden concluir acerca de la eficacia.

En el ensayo clínico no se encontraron diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo intervención en las siguientes medidas de resultado: número pacientes que respondieron al tratamiento, evaluación del estado global del paciente, escala de calidad de vida y puntuación en la escala WOMAC de dolor.

En el subgrupo de pacientes con osteoartrosis confinada a una o ambas rodillas sí se observó mayor respuesta al tratamiento asociada al NASHA, que debe interpretarse con precaución debido al pequeño número de pacientes incluidos en este subgrupo y a la falta de un análisis que ajuste por variables que potencialmente influyen sobre la respuesta al tratamiento.

La incidencia de efectos adversos varió desde el 5% y el 13% en osteoartrosis de rodilla (8% en el grupo placebo) y fue del 29% en la afectación de cadera.

No se ha encontrado evidencia suficiente que muestre superioridad, en cuanto a eficacia, del ácido hialurónico estabilizado versus placebo o preparados convencionales en el tratamiento de la osteoartrosis.

## INTRODUCCIÓN

La inyección intraarticular del ácido hialurónico (AH) en el tratamiento de la osteoartrosis, particularmente en rodilla y cadera, es una modalidad terapéutica basada en la importancia fisiológica del ácido hialurónico en la articulación sinovial, donde facilita la lubricación de la articulación, ayuda a la amortiguación, estabiliza la estructura de los proteoglicanos en el cartílago articular y tiene efectos sobre las células funcionales sinoviales. En base a esto, su principal objetivo es restaurar la viscoelasticidad en la sinovial, disminuir el dolor, mejorar la movilidad y restaurar la función protectora del AH en la articulación<sup>1-5</sup>.

Hay diferentes formulaciones para la viscosuplementación con diferentes pesos moleculares (hialuronato e hilano), característica importante que afecta al volumen ó dosis y número de inyecciones a administrar, al tiempo de permanencia en la articulación y a los efectos biológicos<sup>3,4</sup>.

### Descripción de la Tecnología

El ácido hialurónico estabilizado es una nueva generación de preparados de AH, que a diferencia de los compuestos disponibles hasta la fecha, están producidos completamente de fuentes no animales (NAHSA)<sup>1-5</sup>.

La síntesis de esta molécula tiene su origen en el cultivo de AH desde algunas bacterias no patógenas (*Streptococci*). Después del proceso de purificación, el AH generado es indistinguible al encontrado en el cuerpo humano, lo que aumenta su seguridad. El paso siguiente es la estabilización, proceso que teóricamente incrementaría el tiempo de permanencia intra-articular desde horas (hialuronato con vida media menor a 24h) a semanas (NASHA con vida media de 4 semanas) proporcionando una mayor concentración de AH en la articulación y un mayor tiempo de resistencia, que junto al aumento de su densidad (consistencia gel) harían que el tratamiento requerido para alcanzar los efectos terapéuticos se limitara a una sola inyección del preparado (dosis de 60mg)<sup>1-3,5</sup>.

## **OBJETIVOS**

El objetivo se centró en recopilar los documentos más relevantes y sintetizar sus conclusiones, proporcionando información sobre la efectividad y la seguridad del ácido hialurónico estabilizado en el tratamiento de la artrosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda para la localización de los principales documentos sobre el *tratamiento de la artrosis con ácido hialurónico estabilizado*. Para ello se utilizaron las bases de datos referenciales Medline y Embase, así como en la Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), Cochrane Library, EuroScan, NICE y The Technology Evaluation Center (TEC). También se realizó una búsqueda manual en Google Scholar y Medscape, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos encontrados.

Se buscaron las revisiones sistemáticas y narrativas, informes completos y artículos originales. Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello la metodología empleada en la realización de los distintos estudios.

## RESULTADOS

### Descripción y calidad de los estudios

Como resultados de la búsqueda se encontraron cinco estudios. Uno de ellos fue una revisión sistemática<sup>4</sup> en la que sólo se incluyó un estudio que utilizara esta nueva formulación y que a su vez recuperamos en nuestra búsqueda, por lo que los resultados que se muestran en este informe son los del estudio original<sup>1</sup>.

Otra de las publicaciones era una revisión narrativa<sup>3</sup> centrada fundamentalmente en las características físicas y biológicas del AH estabilizado.

De los tres estudios restantes (ver Tabla 1), sólo uno se realizó de forma prospectiva, aleatorizada y a doble ciego para comparar el NASHA con placebo (cloruro sódico) en pacientes con osteoartrosis de rodilla<sup>2</sup>. El resto se realizó sin grupo control mediante un análisis antes-después con las limitaciones metodológica que ello implica, por lo que no se pudo concluir acerca de la eficacia, centrándose en los datos relacionados con la seguridad del compuesto<sup>1,5</sup>.

Berg *et al.*<sup>1</sup> realizaron su estudio en población con osteoartrosis de cadera, mientras que el resto lo hizo sobre rodilla<sup>2,5</sup>.

Las medidas de resultado de eficacia se basaron en datos subjetivos, por lo que se encontraban influidas por la variabilidad en lo expresado por un mismo paciente. Además, se administró analgesia de rescate en los pacientes, hecho que obviamente modifica la percepción del dolor, que era una variable utilizada para valorar la eficacia del tratamiento.

Tabla 1. Descripción de los artículos originales.

| Autor y año  | Diseño   | N   | Pacientes  | Medidas de resultado  | Medicación concomitante   | Duración del seguimiento |
|--------------|--|-----|--|---|---|--------------------------|
| Berg 2004    | -Fase piloto<br>-Prospectivo<br>-Abierto<br>-No aleatorizado                       | 28  | OA de cadera                                       | <b>Eficacia:</b><br>-Puntuación escala WOMAC para dolor, rigidez y función física.<br>-Evaluación del estado global del paciente<br>-Respuesta positiva<br><b>Efectos adversos</b>  | AINEs   | 3 meses                  |
| Akemark 2002 | -Prospectivo<br>-Abierto<br>-No aleatorizado                                       | 103 | OA de rodilla                                      | <b>Eficacia:</b><br>-Dolor en escala visual<br>-Rigidez e inflamación<br>-Condiciones generales de la enfermedad<br>-Satisfacción global<br><b>Efectos adversos</b>   | -AINEs (22 pacientes)<br>-Otras inyecciones de AH en otros centros (2 pacientes)  | 3 meses                  |
| Altman 2004  | -Prospectivo<br>-Doble ciego<br>-Aleatorizado<br>-Análisis por intención de tratar | 346 | OA de rodilla con o sin OA en otras localizaciones | <b>Eficacia:</b><br>-Puntuación escala WOMAC para dolor, rigidez y función física.<br>-Evaluación del estado global del paciente<br>-Respuesta positiva<br>-Calidad de vida<br><b>Efectos adversos:</b> recogidos por investigador y paciente | Medicación de rescate (Paracetamol hasta 4g/día excepto 48 horas antes de la visita) en dosis de 7g en pacientes con OA en rodilla comparado con 24g de las OA en otras localizaciones. | 6,5 meses                |

N: número de pacientes; WOMAC (Wester Notario McMasters Universities osteoarthritis index): consiste en 3 dimensiones: dolor, rigidez y función física. Cada dimensión contiene un número de ítems evaluados como ninguno, leve, moderado, severo y extremo. La puntuación de cada dimensión se calcula desde la suma de puntos (0-4) para cada ítem, dando un rango de 0-20 para el dolor, 0-8 para la rigidez y 0-68 para la función física; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; AH: ácido hialurónico; OA: osteoartritis

## RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

### Eficacia

#### Artrosis de rodilla

En el ensayo clínico de Altman *et al.*<sup>2</sup> evaluaron la respuesta total al tratamiento definida como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción en la escala WOMAC de dolor de al menos el 40% desde la medición basal con una mejora absoluta de  $\geq 5$  puntos. No se encontraron diferencias significativas en el número de respondedores entre el grupo placebo y el grupo intervención, ni en la evaluación del estado global del paciente y en la escala de calidad de vida. Tampoco se hallaron diferencias en la puntuación de la escala WOMAC de dolor, pero sí en cuanto a la rigidez y función física a favor del placebo. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con OA confinada a una o ambas rodillas, sin afectación de otras articulaciones, sí se observó mayor respuesta al tratamiento asociada al NASHA (42,1% vs. 27,5%;  $p < 0,025$ ), que según los autores, podría deberse a la eliminación de los factores de confusión cuando se selecciona a la población. Estos resultados deben interpretarse con precaución debido al pequeño número de pacientes incluidos en este subgrupo ( $n=216$ ) y a la falta de un análisis que ajustara por variables que potencialmente influirían sobre la respuesta al tratamiento.

En el estudio de Akermark *et al.*<sup>5</sup>, la proporción de dolor a la palpación fue significativamente menor después de la inyección de NASHA [56% (72/128) vs 34% (40/118);  $p=0.0003$ ]. No se detectaron cambios en cuanto a la inflamación y a condiciones generales de la enfermedad. En la escala del dolor, las puntuaciones registradas se redujeron a los 3 meses con respecto a los valores basales ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, esta escala no siempre fue concordante con los efectos adversos registrados. En aquellos pacientes en los que se administró una segunda inyección a los 3 meses de la primera, no se hallaron cambios excepto en la escala de dolor, que mostró mejoría desde el inicio hasta la última visita al cabo del mes. El 20% de los pacientes declararon estar poco satisfechos con el tratamiento.

#### Artrosis de cadera

Solo uno de los estudios estaba enfocado a esta patología<sup>1</sup>. Se observó una reducción significativa con respecto al dolor en la media de puntuación WOMAC a las 2 semanas y a los 3 meses ( $p < 0,0001$ ), a la rigidez (descenso en la media de puntuación WOMAC de 1,5 y 1,3 puntos a las 2 semanas y 3 meses) y a la función física (descenso de 10,9 a 15,9 puntos). Esta mejora de los tres parámetros continuó en los 16 pacientes seleccionados en base a la mejora del dolor, en los que se analizó la eficacia a los 6 meses de seguimiento.

Con respecto a la condición global, el 68% de los pacientes percibieron mejoría a los tres meses de seguimiento. Un paciente (4%) consideró su estado como peor durante este periodo de tiempo.

Los resultados de la escala WOMAC de dolor sirvieron para calcular las cifras de respuesta al tratamiento (porcentaje de pacientes que

alcanzan una reducción en el WOMAC de dolor de al menos el 40% desde la puntuación basal). El 50% de los pacientes respondieron al tratamiento en la segunda semana y el 54% a los 3 meses después de la inyección. El 44% de los pacientes que continuaron el seguimiento hasta los 6 meses respondieron al NASHA.

## **Seguridad**

### **Artrosis de rodilla**

La incidencia global de efectos adversos en el ensayo clínico controlado<sup>2</sup> fue del 12,7% en el grupo intervención y del 8% en el grupo control. En el estudio de Akermark *et al.*<sup>5</sup> fue del 5% de los pacientes tratados.

La mayoría fueron reacciones locales relacionadas con la inyección (90%) en un estudio<sup>5</sup> y artralgias en el ensayo clínico aleatorizado (50% y 35,7% de los pacientes del grupo intervención y control respectivamente)<sup>2</sup>. Aunque la mayoría de los efectos adversos fueron de carácter leve a moderado, se produjeron algunos casos que obligaron a suspender el tratamiento (4% de los paciente con efectos secundarios relacionados tanto con el placebo como con el NASHA)<sup>2</sup> o que necesitaron analgesia adicional de intensidad moderada<sup>5</sup>.

### **Artrosis de cadera**

Se produjeron efectos adversos en el 41,9% (18/31) de los pacientes con artrosis de cadera<sup>1</sup>, aunque sólo la mitad estuvieron relacionados con el tratamiento a estudio. Las reacciones secundarias registradas consistieron en exacerbación del dolor en la cadera y en la pierna de carácter moderado y severo, que requirió analgesia adicional en tres de los pacientes.

## DISCUSIÓN

Varios ensayos clínicos con hialuronato han demostrado efectos beneficiosos mínimos o nulos comparado con el placebo. Sin embargo, otros ensayos clínicos aleatorizados indican una mejora en términos generales. Estos preparados tienen ciertas limitaciones. La primera es que la eliminación del preparado desde la articulación afectada se produce de forma rápida, lo cual se traduce en la necesidad de administrar múltiples inyecciones. La segunda es que normalmente tienen un peso molecular no suficientemente alto para restaurar las propiedades reológicas del fluido sinovial. Con el objetivo de aumentar el peso molecular de estos compuestos se crearon los hilanos. Esta propiedad se traduce, además de en la mayor capacidad de restaurar las propiedades del líquido sinovial, en la disminución del número de inyecciones requeridas.

La necesidad de encontrar otras moléculas para la viscosuplementación viene dado por las limitaciones que presentan tanto el hialuronato como el hilano. Entre ellas cabe destacar el alto número de inyecciones requeridas que influye tanto en el riesgo de infecciones relacionadas como en la seguridad, la tolerabilidad, la comodidad, la potencia y el coste-efectividad<sup>3</sup>.

Una de las líneas de mejora en este sentido es el desarrollo de AH no animal estabilizado (NASHA). El NASHA es un nueva generación de preparados de AH con mayor densidad y resistencia a la degradación que los preparados anteriores, lo que le confiere mayor elasticidad y viscosidad, no solo comparado con los compuestos existentes sino también con el AH endógeno de articulaciones sanas en sujetos jóvenes<sup>3</sup>.

Una de las implicaciones que se deriva de las características de este nuevo compuesto es la administración de una sola inyección, que clínicamente se traduciría en mayor comodidad para el pacientes, reducción de efectos adversos y disminución de los costes.

Sin embargo, no se disponen de datos suficientes que demuestren estas ventajas en la práctica clínica. Sólo se recuperó un ensayo clínico controlado y aleatorizado en el que no se hallaron diferencias en eficacia y seguridad entre el grupo sometido al nuevo tratamiento con respecto al grupo placebo. Al realizar un análisis de un subgrupo concreto (pacientes sólo con OA de rodilla), se obtuvo superioridad del NASHA con respecto al placebo en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, este tipo de resultados deben considerarse con cautela ya que el ensayo no estaba diseñado para este tipo de análisis. Aunque en general el análisis de subgrupos es una metodología que está plenamente aceptada, es necesario que dicho análisis esté previsto desde el comienzo del ensayo, considerando esto en el cálculo del tamaño muestral. Por otro lado, habría que considerar si este tipo de pacientes (que presentan solamente OA de rodilla) es representativo de la población atendida en la mayoría de los centros sanitarios.

Por ello, parece razonable no establecer su uso de forma estandarizada hasta la realización de un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados que comparen el AH estabilizado con placebo o con los preparados convencionales<sup>3</sup>.

## CONCLUSIONES

- Se han seleccionado cinco estudios, de los que sólo uno de ellos fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado en el que se utilizó grupo control para comparar la eficacia y seguridad del nuevo preparado del ácido hialurónico en pacientes con osteoartrosis de rodilla con placebo.
- Las medidas de resultado de eficacia se basaron en datos subjetivos. Además, se administró analgesia de rescate en los pacientes, hecho que modifica la percepción del dolor, variable utilizada para evaluar la eficacia del tratamiento.
- No se encontraron diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo intervención en las siguientes medidas de resultado: número pacientes que respondieron al tratamiento, evaluación del estado global del paciente, escala de calidad de vida y puntuación en la escala WOMAC de dolor.
- En el subgrupo de pacientes con osteoartrosis confinada a una o ambas rodillas sí se observó mayor respuesta al tratamiento asociada al NASHA, que debe interpretarse con precaución debido al pequeño número de pacientes incluidos en este subgrupo y a la falta de un análisis que ajuste por variables que potencialmente influyen sobre la respuesta al tratamiento.
- La incidencia de efectos adversos varió desde el 5% y el 13% en osteoartrosis de rodilla (8% en el grupo placebo) y fue del 29% en la afectación de cadera.
- No se ha encontrado evidencia suficiente que muestre superioridad, en cuanto a eficacia, del ácido hialurónico estabilizado versus placebo o preparados convencionales en el tratamiento de la osteoartrosis.

## REFERENCIAS

1. Berg P, Olsson U. Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(3): 300-306.
2. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12(8): 642-649.
3. Agerup B, Berg P, Akermark C. Non-animal stabilized hyaluronic acid: a new formulation for the treatment of osteoarthritis. *BioDrugs* 2005; 19(1): 23-30.
4. Conrozier T, Vignon E. Is there evidence to support the inclusion of viscosupplementation in the treatment paradigm for patients with hip osteoarthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5): 711-716.
5. Akermark C, Berg P, Björkman A, Malm P. Non-animal stabilised hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: a tolerability study. *Clin Drug Invest* 2002; 22(3): 157-66



JUNTA DE ANDALUCIA