

Rev Soc Esp Dolor
2012; 19(5): 259-263

Efectividad y seguridad de la viscosuplementación con dosis única de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA) para el tratamiento del dolor secundario a gonartrosis

M. M. Monerris Tabasco, I. Martí Acebedo, G. Roca Amatria, R. M. Rincón Párraga, M. Hinojosa Zaguirre, Y. Jiménez Capel y D. Samper Bernal

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Monerris Tabasco MM, Martí Acebedo I, Roca Amatria G, Rincón Párraga RM, Hinojosa Zaguirre M, Jiménez Capel Y, Samper Bernal D. Efectividad y seguridad de la viscosuplementación con dosis única de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA) para el tratamiento del dolor secundario a gonartrosis. *Rev Soc Esp Dolor* 2012; 19(5): 259-263.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of single-dose injection of stabilized hyaluronic acid of non-animal origin (NASHA) for the treatment of pain related to knee osteoarthritis.

Material and methods: we included a total of 37 patients with previously diagnosed gonarthrosis by the Orthopedist/Rheumatologist in which conservative treatment has failed and/or who are not candidates for surgery. They carried out a single-dose injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (Durolane®). We collected demographic data, adverse effects and pain intensity (assessed by verbal numeric scale) and scores on the questionnaires Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and Barthel –baseline, at 2 weeks, at 3 months and 6 months of infiltration-. It has been considered effective a decrease $\geq 30\%$ for more than 3 months at baseline scores.

Results: patients are predominantly female (83.8%) with a mean age of 72.8 years (standard deviation = -S-8.4) and mean

body mass index (BMI) 31.9 (S = 6.9). The left knee is infiltrated in 51.7%, 41.4% right and bilateral in 6.9% of patients. Adverse effects have occurred as well tolerated arthralgia 11.1% of patients. Based on the results, the infiltration with single dose of stabilized hyaluronic acid of non-animal origin for osteoarthritic source gonalgia caused a statistically significant reduction in pain intensity (numerical verbal scale and WOMAC) and functional capacity (WOMAC) at all measured intervals. There has been a $\geq 30\%$ reduction in pain intensity in 54% (value that matches the reduction in WOMAC pain score) in 62.1% stiffness and functional capacity in 48.6% of patients.

Conclusion: in our patients, intra-articular viscosupplementation single dose of stabilized hyaluronic acid of non-animal origin (NASHA, Durolane®) for the treatment of pain related to gonarthrosis has been effective and safe and is a weapon for the management of pain and disability gonarthrosis generated.

Key words: Viscosupplementation. Gonarthrosis. Chronic pain. Non animal stabilized hyaluronic acid.

RESUMEN

Objetivos: valorar la efectividad y seguridad de la inyección de dosis única de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA) para el tratamiento del dolor secundario a gonartrosis.

Material y métodos: se han incluido un total de 37 pacientes afectados de gonartrosis diagnosticada previamente por el Traumatólogo/Reumatólogo en los que ha fracasado el tratamiento conservador y/o que no son tributarios de tratamiento quirúrgico. Se les ha efectuado una infiltración en dosis única de ácido hialurónico estabilizado no animal (NASHA), Durolane®. Se han recogido datos demográficos, efectos adversos e intensidad del dolor (valorada mediante escala verbal numérica) y puntuación en los cuestionarios Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) y Barthel –basal, a las 2 semanas, a los 3 meses y a los 6 meses de la infiltración-. Se

Financiación: Ninguna.

Recibido: 20-05-11.
Aceptado: 01-07-11.

ha considerado efectiva una disminución $\geq 30\%$ durante más de 3 meses en las puntuaciones basales.

Resultados: los pacientes son mayoritariamente mujeres (83,8%), con una edad media de 72,8 años (desviación típica $-S = 8,4$) e índice de masa corporal medio (IMC) 31,9 ($S = 6,9$). La rodilla infiltrada es izquierda en el 51,7%, derecha en el 41,4% y bilateral en el 6,9% de los pacientes. Han presentado efectos adversos en forma de artralgiás bien toleradas el 11,1% de los pacientes. En base a los resultados, la infiltración con dosis única de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA) por gonalgia de origen artrósico provoca una reducción estadísticamente significativa en la intensidad del dolor (escala verbal numérica y WOMAC) y de la capacidad funcional (WOMAC) en todos los intervalos valorados. Se ha producido una reducción $\geq 30\%$ en la intensidad del dolor en el 54% (valor que coincide con la reducción en la puntuación WOMAC de dolor), en la rigidez en el 62,1% y en la capacidad funcional en el 48,6% de los pacientes.

Conclusiones: en nuestros pacientes, la viscosuplementación intrarticular con dosis única de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA, Durolane®) para el tratamiento del dolor secundario a gonartrosis ha resultado efectiva y segura y supone un arma más para el manejo del dolor y la invalidez que genera la gonartrosis.

Palabras claves: Viscosuplementación. Gonartrosis. Dolor crónico. Ácido hialurónico estabilizado de origen no animal.

INTRODUCCIÓN

Una de las localizaciones más frecuentes de osteoartritis (OA) es en la rodilla. En España la artrosis sintomática de rodilla se presenta en el 10,2% de las personas mayores de 20 años (1). Además hay que considerar que el riesgo

de discapacidad atribuible solo a la artrosis de rodilla es equivalente a las cardiopatías y superior al de cualquier otro trastorno médico en el anciano (2).

Dada la distinta etiopatogenia de la artrosis y diferente historia natural, en el año 2008 fueron publicadas las recomendaciones de la Osteoarthritis Research Society International (OARSI) para el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla (3). Los objetivos principales del tratamiento deben ser, la educación de los pacientes, la reducción y el control del dolor, el mantenimiento de la movilidad de la rodilla y la reducción de la progresión de la artrosis. Actualmente se recomienda, con un nivel de evidencia 1B y grado de recomendación B (4) (Tabla I), la viscosuplementación con la administración intrarticular de ácido hialurónico en la OA de rodilla, que tiene como objetivo fundamental el control de la enfermedad a medio plazo, intentando retardar la progresión de la degeneración del cartílago articular de la rodilla, tratar los síntomas a corto y medio plazo mediante la reducción mantenida del dolor, la conservación de la movilidad y la reducción de la incapacidad funcional.

OBJETIVOS

Con el fin de comprobar la efectividad y seguridad de la inyección intrarticular de dosis única de ácido hialurónico de origen no animal (NASHA) en el tratamiento del dolor secundario a gonartrosis, realizamos en nuestro centro, durante el periodo comprendido entre los años 2009-2010, un estudio abierto de tipo observacional, comparando la situación clínica antes y después de su administración.

TABLA I. NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA ARTROSIS DE RODILLA

<i>Intervención</i>	<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Grado de recomendación</i>
Analgésicos		
Paracetamol	1B	A
Opioides	1B	B
AINE		
AINE convencionales	1A	A
AINE inhibidores selectivos de la COX-2	1B	A
SYSADOA		
Sulfato de glucosamina	1A	A
Sulfato de condroitina	1A	A
Diacereína	1B	B
Ácido hialurónico	1B	B
Corticoides	1B	A
Lavados intraarticulares	1B	B

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido un total de 37 pacientes afectados de gonartrosis, diagnosticada previamente por el Traumatólogo/Reumatólogo en los que había fracasado el tratamiento conservador y/o que no eran tributarios de tratamiento quirúrgico mediante artroplastia total de rodilla.

Antes de la administración intrarticular de ácido hialurónico de origen no animal se recogieron de los pacientes datos demográficos, intensidad del dolor (valorada mediante escala verbal numérica –EVN–) y puntuación en los cuestionarios WOMAC e índice de Barthel.

Posteriormente a la administración se contactó telefónicamente con cada uno de los pacientes a las 2 semanas, y se realizó control presencial a los 3 y 6 meses postinfiltración, recogiendo los cambios producidos en la rigidez articular y capacidad funcional, en la intensidad del dolor mediante la aplicación de la EVN y la escala de dolor WOMAC y el índice de Barthel, asimismo también se recogieron el tiempo de duración del efecto analgésico y los efectos adversos. De esta manera hemos evaluado el cambio en la respuesta como consecuencia de un tratamiento, en nuestro caso con la infiltración intrarticular de ácido hialurónico de origen no animal.

Es un estudio observacional, prospectivo e intrasujeto sin grupo control. Se ha comprobado la normalidad de los grupos a lo largo de la recogida en los diferentes cortes con la prueba de Shapiro-Wilks, ya que durante el estudio se produjeron pérdidas de los mismos durante el seguimiento. El procedimiento estadístico empleado para la comparación de medias intrasujeto es el T-Test Pairs del SPSS.

RESULTADOS

En nuestra muestra de 37 pacientes, encontramos una mayoría de mujeres (83,8%), con una edad media de 72,8 años, con una desviación estándar (S) de 8,4 años e IMC medio de 31,9 (S: 6,9). En el 51,7% de los pacientes la rodilla infiltrada fue la izquierda, en el 41,4% la derecha y el 6,9% se infiltró bilateralmente.

El 11,1% (4 pacientes) presentó efectos adversos a la administración, siendo mayoritariamente en forma de artralgias bien toleradas.

En la tabla II presentamos los resultados descriptivos (media \pm S), el análisis de los cuales muestra una disminución en la comparación de la puntuación media basal respecto a las 2 semanas, 3 y 6 meses en la EVN, cuestionario WOMAC e índice de Barthel estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Hemos observado una similitud entre la diferencia de medias estadísticamente significativa en la EVN (EVN basal – 2 semanas: $d = 2,67$ e IC 95%: 1,83-3,51; EVN basal – 3 meses: $d = 1,97$ e IC 95%: 0,82-3,11; EVN basal – 6 meses: $d = 2,06$ e IC 95%: 0,54-3,58) y en el apartado del dolor del cuestionario WOMAC (WOMAC dolor basal – 2 semanas: $d = 4,03$ e IC 95%: 2,89-5,17; WOMAC dolor basal – 3 meses: $d = 3,13$ e IC 95%: 1,47-4,79; WOMAC dolor basal – 6 meses: $d = 3,21$ e IC 95%: 1,54-4,88).

En cuanto al apartado de rigidez del cuestionario WOMAC, a pesar de que las diferencias siguen siendo significativas, el valor de la diferencia media es menor (WOMAC rigidez basal – 2 semanas: $d = 1,79$ e IC 95%: 1,06-2,51; WOMAC rigidez basal – 3 meses: $d = 1,25$ e IC 95%: 0,35-2,15; WOMAC rigidez basal – 6 meses: $d = 1,74$ e IC 95%: 0,54-2,94).

En el total de los resultados destaca la disminución del valor medio basal respecto a las 2 semanas, 3 y 6 meses en el apartado de la capacidad funcional del cuestionario WOMAC, como puede observarse en la tabla III.

DISCUSIÓN

Revisando la bibliografía actual, Bellamy y cols. (5) analizan un total de 76 ensayos clínicos en los que se compara la viscosuplementación con los distintos ácidos hialurónicos disponibles en el mercado respecto a placebo, corticoides, AINE, rehabilitación, ejercicio, artroscopia, tratamiento convencional; el resultado global es que en un periodo de 5-13 semanas se produce una mejoría entre el 28-54% en las puntuaciones de dolor y entre el

TABLA II. MEDIAS Y DESVIACIONES TÍPICAS DE LA EVN, WOMAC Y BARTHEL EN SITUACIÓN BASAL, A LAS 2 SEMANAS, 3 Y 6 MESES

	<i>Basal</i>	<i>2 semanas</i>	<i>3 meses</i>	<i>6 meses</i>
EVN	7,4 \pm 1,6	4,5 \pm 2,4*	5,5 \pm 2,6	5,3 \pm 2,6*
WOMAC				
Dolor	10,6 \pm 3,0	6,5 \pm 2,7*	7,6 \pm 4,1*	7,2 \pm 3,4*
Rigidez	3,6 \pm 2,0	1,9 \pm 1,8*	2,3 \pm 2,0*	2,1 \pm 1,7*
Capacidad funcional	41,1 \pm 9,5	30,4 \pm 12,6*	30,8 \pm 10,5*	24,2 \pm 9,6*
BARTHEL	87,0 \pm 14,8	89,1 \pm 12,6	90,3 \pm 12,0	92,1 \pm 8,7

TABLA III. PRUEBA DE MUESTRAS RELACIONADAS

	Diferencias relacionadas					t	gl	p
			95% IC para la diferencia					
	Media	S	SE	Inferior	Superior			
WOMAC funcionalidad basal - 2 semanas	11,94	13,30	2,12	7,22	16,61	5,16	32	0,00
WOMAC funcionalidad basal - 3 meses	10,09	13,26	2,34	5,31	14,88	4,31	31	0,00
WOMAC funcionalidad basal - 6 meses	18,16	12,25	2,81	12,25	24,02	6,46	16	0,00

S: desviación típica. SE: error típico de la media. t: T de Student. gl: grados de libertad. p: significación estadística bilateral.

9-32% en las puntuaciones de rigidez, cuando se compara con placebo únicamente; siendo equivalente al compararse con los AINE y produce un beneficio a más largo plazo que los corticoides. Los efectos secundarios son escasos y bien tolerados, recomendando la viscosuplementación con ácido hialurónico a pesar de la gran heterogeneidad entre productos, variables observadas y respuesta medida.

Nelson y Lo (6,7) concluyen una eficacia limitada del ácido hialurónico, al igual que en la revisión realizada por Arrich (8) donde se comenta la pobre calidad de los estudios, además de la eficacia no probada sobre el dolor en reposo y aunque sí hay una ligera mejoría del dolor en movimiento, pero sin significación estadística respecto a la función articular, no hay significación estadística respecto a placebo.

Las dos últimas revisiones realizadas (9,10) hacen énfasis en cuatro ideas que de un modo u otro son las que se han ido repitiendo anteriormente:

1. La idea de que a más peso molecular del producto se obtiene más efectividad, aunque se ha demostrado *in vitro* no se ha podido observar *in vivo*.
2. Se considera el ácido hialurónico dentro de la terapia SYSADOA, por la modificación que puede producir en el cartílago, aunque sin pruebas en la Medicina Basada en la Evidencia.
5. El uso del ácido hialurónico es más efectivo en estadios iniciales e intermedios de la artrosis.
4. La seguridad es muy superior a otras medidas que se pueden adoptar.

Respecto al ácido hialurónico estabilizado no animal en el tratamiento de la OA de rodilla existe una limitada bibliografía. Es un producto obtenido por biotecnología avanzada mediante fermentación bacteriana, conocida con las siglas inglesas NASHA.

La tecnología NASHA permite crear una red tridimensional estable con una serie de ventajas, tales como (11):

- Incrementar la vida media del ácido hialurónico, pasando de 1-9 días hasta las 4 semanas.
- Incrementar la concentración del ácido hialurónico; se ha conseguido pasar de una concentración de 10 mg/ml a una concentración de 20 mg/ml.
- Incrementar la resistencia a la degradación.

En un estudio llevado a cabo en 6 pacientes sanos en los que se les administró intraarticularmente ácido hialurónico estabilizado no animal se obtuvieron los siguientes resultados (12):

- Aumento de unos 3 milímetros del volumen de la articulación tras la inyección.
- Difusión homogénea del fármaco por toda la cavidad articular, comprobada mediante la realización de resonancia magnética nuclear.
- Mayor tiempo de duración del fármaco en el espacio articular (hasta 8 semanas) comparado con otros ácidos hialurónicos no estabilizados.

Actualmente hay tres estudios clínicos realizados que demuestran la eficacia clínica con ácido hialurónico estabilizado no animal intrarticular (NASHA, Durolane®) en la osteoartritis de rodilla. Akerman y cols. (13) incluyen un total de 103 pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla con una edad superior a los 50 años, a todos los pacientes se les administró una 1.ª dosis de ácido hialurónico estabilizado no animal, administrándose a un grupo de 53 pacientes una 2.ª inyección a los 6 meses de la primera, con el fin de hacer una comprobación de su tolerabilidad. Se obtuvieron reducciones significativas en la intensidad del dolor tanto después de la 1.ª como de la 2.ª inyección de ácido hialurónico estabilizado no animal intraarticular. También se encontró una reducción significativa en el número de rodillas que presentaban rigidez después de la 1.ª inyección. Altman y cols. (14) incluyen un total de 347 pacientes con artrosis, de ellos un total de 216 pacientes presentaban artrosis de ro-

dilla y los 130 restantes presentaban un cuadro generalizado de artrosis. A todos los pacientes se les infiltró la rodilla, bien una inyección intrarticular de ácido hialurónico estabilizado no animal o bien de suero fisiológico; en aquellos pacientes que presentaban solo artrosis de rodilla se observó una alta respuesta positiva de la escala WOMAC (42,1%) a la semana 6 después de la inyección y en el 30% de los pacientes a los 6 meses. En estos pacientes las diferencias encontradas respecto al grupo placebo sí fueron significativas a la semana 6 postinyección. En este estudio también se comprobó que el alivio del dolor se mantenía durante un tiempo de 6 meses tras la administración intrarticular de ácido hialurónico estabilizado no animal. Finalmente, Leighton y cols. (15) incluyen un total de 442 pacientes con artrosis de rodilla que no respondían al tratamiento conservador. Los pacientes recibieron intraarticularmente, de manera doble ciega, una infiltración en dosis única de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA) o una infiltración en dosis única de 40 mg de metilprednisolona, llevándose a cabo un seguimiento hasta los 6 meses. A partir de las 18 semanas de tratamiento el porcentaje de pacientes que habían mejorado el dolor, en la escala WOMAC, se redujo significativamente ($p < 0,007$) en el grupo que recibió metilprednisolona, a diferencia del que recibió ácido hialurónico de origen no animal (NASHA) que se mantuvo estable hasta los 6 meses.

En base a la bibliografía existente y los resultados expuestos en nuestro estudio, la infiltración con ácido hialurónico de origen no animal en gonalgia de origen artrósico provoca una reducción estadísticamente significativa en la intensidad del dolor y en la capacidad funcional en todos los intervalos valorados. Se ha producido una reducción $\geq 30\%$ en la intensidad del dolor según EVN en el 54% de los pacientes (valor que coincide con la reducción en la puntuación del apartado dolor del cuestionario WOMAC), en la rigidez articular en el 62,1% y en la capacidad funcional en el 48,6% de los pacientes.

Los resultados obtenidos en nuestros pacientes, hacen la viscosuplementación intrarticular con dosis única de ácido hialurónico de origen no animal para el tratamiento del dolor secundario a gonartrosis un tratamiento seguro y poco agresivo, suponiendo una alternativa terapéutica eficaz para el manejo del dolor y la invalidez que genera la gonartrosis.

A pesar de los pocos estudios disponibles todavía sobre el uso de ácido hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA) y por tanto de su limitado nivel de evidencia, consideramos que es un tratamiento adecuado en pacientes con gonalgia intensa incapacitante sin expectativas de solución terapéutica quirúrgica y, especialmente, en pacientes que, por patologías añadidas, no es posible plantearse por riesgo de efectos secundarios la administración intrarticular de corticoides.

CORRESPONDENCIA:

M.ª del Mar Moneris Tabasco
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Carretera del Canyet s/n.
08916. Badalona (Barcelona).
Teléfono: 934978904.
e-mail: mar.moneris@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
2. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1994;84:351-8.
3. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cart.* 2008;16:137-62.
4. Rodríguez MJ. Nueva generación de ácido hialurónico: experiencias y uso clínico. *Dolor.* 2005;20:5-12.
5. Bellamy N, Campbell J, Welch V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
6. Felson DT. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med.* 2006; 354:841-8.
7. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, et al. Osteoarthritis: A Meta-analysis Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee. *JAMA.* 2003;290:3115-21.
8. Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172(8):1039-43.
9. Migliore A, Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging.* 2008;3:365-9.
10. William A. Viscosupplementation: managed care issues for osteoarthritis of the knee. *J Manag Care Pharm.* 2007;13 (suppl):S3-S19.
11. Adams ME. An analyses of clinical studies of the use of cross-linked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:16-8.
12. Lindqvist U, Tomachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilized hyaluronan from the knee Joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:603-13.
13. Akerman C, Berg P, Bjorman A. Non-animal stabilized hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee, a tolerability study. *Clin Drug Invest.* 2002;22:157-66.
14. Altman MD. 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;12:642-9.
15. Leighton RK, Arden N. A Randomized Blinded Trial Comparing One HA Injection to Corticosteroid for Knee Osteoarthritis Pain. *American Academy of Orthopaedic Surgeons, Annual Meeting 2010.* PN 640: 583.