



Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



ORIGINAL

Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid and mannitol in knee osteoarthritis over a 6-month period

A. Borrás-Verdera^{a,*}, V. Calcedo-Bernal^b, J. Ojeda-Levenfeld^b and C. Clavel-Sainz^c

^a Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Virgen Macarena University Hospital, Seville, Spain

^b Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Prince of Asturias University Hospital, Madrid, Spain

^c Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

Received 11 October 2011; accepted 6 February 2012

Available on the internet on 19 April 2012.

PALABRAS CLAVE

Ácido hialurónico;
Infiltración;
Osteoartritis;
Condroprotección

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de una única inyección intraarticular de ácido hialurónico (AH) + manitol en artrosis de rodilla (AR).

Material y método: Estudio prospectivo, abierto, no-comparativo con 80 pacientes diagnosticados de AR, de los cuales 79 finalizaron el estudio. Recibieron una inyección intraarticular de 2 ml de AH al 2% + manitol al 0,5% (día 0) y fueron monitorizados durante 6 meses. Los días 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 se evaluaron dolor y funcionalidad articular mediante una escala analógica visual (EAV) y el índice WOMAC, eficacia y seguridad según médico y paciente, y medicación de rescate como medida indirecta del dolor.

Resultados: Disminución significativa del dolor articular, rigidez e incapacidad funcional en comparación con el valor inicial en todas las visitas ($p < 0,001$). La funcionalidad articular mejoró un 38,7% 30 días tras la inyección, alcanzando un 47,5% el día 180. El consumo de medicación de rescate descendió desde un 58,2%, inicial, hasta un 2,5% el día 90, aumentando en las últimas visitas. Investigadores y pacientes valoraron positivamente eficacia y seguridad. Solamente se reportaron efectos adversos leves en 4 pacientes (dolor leve e inflamación en la zona de infiltración).

Discusión: Está demostrado que inyecciones intraarticulares repetidas de AH mejoran los síntomas en AR. Sin embargo, estudios con una única inyección de AH han proporcionado resultados mixtos. Este estudio demuestra que una inyección intraarticular de AH no *crosslinked* mejora el dolor y la funcionalidad articular en pacientes con AR durante un periodo mínimo de 6 meses.

© 2011 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Author for correspondence,
email: aurelioborras@telefonica.net
(A. Borrás-Verdera)

KEY WORDS

Hyaluronic acid. Infiltration.
Osteoarthritis.
Chondroprotection

Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid plus mannitol in knee osteoarthritis over a 6-month period**Abstract**

Objective: To evaluate the safety and efficacy of a single intraarticular injection of 2% hyaluronic acid (HA) + mannitol in symptomatic knee osteoarthritis (KOA).

Material and methods: Pilot, multicentre, open, non-comparative study performed in eighty patients with painful KOA, of whom 79 completed the study. They received one 2 ml injection of 2% HA + 0.5% mannitol (Day 0) and were followed-up for 6 months. Pain and joint function were assessed on Days 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 using a visual analogue scale (VAS) and the WOMAC index. Efficacy and safety judgements by investigator and patients, and rescue medication intake, as an indirect measure of pain, were also recorded.

Results: A significant reduction in joint pain, stiffness and functional disability compared with baseline was observed at every follow-up visit ($p < 0.001$). Joint function improved by 38.7% on Day 30, reaching 47.5% on Day 180. Rescue medication intake decreased from 58.2% at baseline to 2.5% on Day 90, increasing in the last visits. Efficacy and safety were positively evaluated by the investigators and patients. No serious adverse events were observed. Mild side effects were reported in 4 patients (local pain and swelling at the injection site).

Discussion: There is evidence that repeated intra-articular injections of HA improve symptoms in KOA. However, studies with a single injection of HA have shown mixed results. This study demonstrates that a single intra-articular injection of non-crosslinked HA reduces joint pain and increases function in patients with KOA over a period of at least 6 months.

© 2011 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCTION

Osteoarthritis is a disease that affects the synovial joints and is characterized by the degradation and loss of articular cartilage with subchondral bone remodelling, osteophyte formation and inflammation of the synovial membrane. Clinical signs include fluctuating joint pain, swelling, stiffness and loss of mobility, which increases in severity as the disease progresses¹⁻³. It is one of the most common causes of long-term disability among adults⁴⁻⁷.

Given the lack of a curative agent, the main treatment goals in osteoarthritis are currently to reduce symptoms, minimize functional impairment and limit the progression of structural changes^{1-4,8}. Current treatment options include non-pharmacological measures such as weight loss, the use of assistive devices, exercise and physiotherapy; pharmacological measures include the use of analgesics or non-steroidal anti-inflammatory drugs, SYSADOAs (slow-acting drugs for the symptomatic treatment of osteoarthritis which include glucosamine, chondroitin sulphate and diacerein), opioids, intra-articular (i.a.) injections of corticosteroids and of hyaluronic acid (HA) and, in more advanced stages, surgical treatment^{3-5,8-10}.

Intra-articular HA is a widely used treatment to improve pain and joint function^{4,9,11}. It is an endogenous, high molecular weight glycosaminoglycan and is distributed throughout the body, mainly in the hyaline cartilage, the synovial fluid of joints, the skin, vitreous humor and the connective tissue of soft tissue^{8,9}. HA lubricates synovial joints, provides shock absorption, stabilizes the structure and has direct effects on the function of the synovial cells^{8,9}.

In arthritic joints the synovial fluid contains a lower concentration of HA than in healthy joints^{3,8-10}, which

causes a substantial reduction in its viscoelasticity thus decreasing its lubricating and shock-absorbing functions^{7,9}; this increases the mechanical load on the joint and causes changes in the cartilage⁷, subchondral bone and the synovial membrane. These changes ultimately produce pain and functional impairment of the affected joint. As the elasticity and viscosity of the synovial fluid are directly proportional to the content and integrity of HA therein, an i.a. injection of HA is a rational approach to the treatment of osteoarthritis^{8,9,11}. It has been used successfully in degenerative processes of articular cartilage, through direct i.a. injection in order to enhance the activity of synovial fluid and, as a result, joint function¹²⁻¹⁴. In addition, several clinical trials have shown that repeated i.a. injections of HA at different doses improves symptoms, especially pain, in osteoarthritis^{7,11,14-18}.

Nevertheless, i.a. injections of HA can cause adverse effects, some of which are related to the origin of the product (obtained from animal protein such as rooster combs) and can be attributed to biological impurities⁸. Other adverse effects associated with the infiltration of HA, such as pain and swelling, are related to the high molecular weight and high concentration of some available pharmaceutical specialties of semi-synthesised, cross-linked HA¹¹ (HA chains synthetically stabilized by cross-linking). Given that multiple injections (3-5) are required to achieve the desired efficacy with most of the HA products on the market (due to their rapid degradation in the joint^{8,16}), the stabilization of the HA and the resultant increase in residence time in the joint, enables the number of injections required to achieve long-term efficacy in the treatment of osteoarthritis to be reduced⁶⁻⁸. A single i.a. injection of HA may represent an alternative to current treatment

regimens in terms of tolerability, logistics and costs, due to a fewer number of injections and fewer visits to the physician, thus offering greater well-being and safety to patients by reducing the risks associated with repeated infiltrations, as well as economic and logistic benefits for the hospital or medical centre.

The main objective of this study was to assess the long-term efficacy of Ostenil plus® (Laboratorios Masterfarm S.L., Barcelona, Spain), in relieving pain and improving joint function. Ostenil plus®, a transparent 2ml solution of natural and highly purified 2% sodium hyaluronate obtained by fermentation and devoid of animal proteins, also contains 0.5% mannitol, a free radical scavenger which helps to stabilize the sodium hyaluronate chains thus increasing their residence time in the joint without increasing its molecular weight. The primary objective was to assess the effects of a single i.a. injection of HA on the symptoms of knee osteoarthritis. The secondary objective was to assess and define the safety of the product by evaluating its tolerability and monitoring adverse effects.

MATERIALS AND METHODS

We carried out a pilot, exploratory, prospective, open, non-comparative, multicentre, phase IV study. It was conducted at the Departments of Orthopaedic Surgery and Traumatology (COT) of the following centres: the Virgen Macarena University Hospital, Seville; the Prince of Asturias University Hospital, Madrid; and the Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia.

Eighty patients (aged 40 years and over) diagnosed with grade III knee osteoarthritis according to the *American College of Rheumatology (ACR)* criteria were included in the study. The inclusion criteria were: patients with at least grade III joint function in the knee to be treated, diagnosed according to the ACR criteria (radiographs, symptoms and signs), and who had suffered pain and discomfort in the affected knee for most days in the last 3 months. Excluded from the study were patients suffering from other diseases that could confound or interfere with the efficacy assessments, those who had received i.a. injections of steroids and/or HA in the last 180 days, patients who had undergone an arthroscopic joint lavage in the last year or who were taking oral chondroprotective agents such as glucosamine or chondroitin sulfate, or supplements of enzymatically-hydrolysed collagen in the 2 months prior to study start, patients who had participated in another clinical trial in the last 30 days and pregnant women. Prior to participation in the study, all subjects signed an informed consent form which was approved by the Clinical Research Ethics Committees of each of the previously mentioned study centres.

A control group was not included in the study design as the aim of this study was to evaluate the long-term efficacy of a single infiltration of non-cross-linked HA plus mannitol, and because the efficacy of HA infiltrations has been previously demonstrated.

The 80 patients received one intraarticular injection of 2% sodium hyaluronate + 0.5% mannitol (Ostenil

Plus®) at the first visit and were monitored for 6 months, with eight assessment visits on days 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180. The primary efficacy parameters evaluated were the clinical evolution of pain and joint function, measured using a 10 cm visual analogue scale (VAS) for pain and the *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)* scale to measure pain and joint function (stiffness and physical function), parameters that have an effect on the physical function and quality of life of the affected patients. Also assessed were the judgements by the physician and the patients regarding the efficacy and tolerability of the treatment and the possible occurrence of both local and systemic undesirable effects was monitored. Moreover, during the study patients were allowed to take 1 g paracetamol and/or 400 mg ibuprofen up to a maximum of 3 g paracetamol or 1200 mg ibuprofen, provided that knee pain was greater than, or equal to, 7 cm on the VAS, according to the subjective assessment by the patient. The intake of rescue medication was also recorded and analyzed as an indirect measurement of pain, considering whether the intake was regular, sporadic or did not occur.

The statistical analysis was based on an intention-to-treat (ITT) analysis. The ITT analysis was performed on the final data recorded for each patient.

The data were analysed using IBM SPSS 19.0 for Windows. A descriptive statistical analysis of all the variables analysed in the study (n, mean, standard deviation and graphs with mean and 95% confidence intervals of the mean for each of the variables) was carried out. Concerning inferential statistics, an analysis of variance for repeated measures (linear mixed model) was carried out to analyse the evolution of different variables across visits. 2 x 2 comparisons were carried out versus control with a Bonferroni correction. The first visit was considered as the control visit for the variables VAS and WOMAC, while the second visit was considered as the control visit for the global efficacy and tolerability judgements of the treatment expressed by the physician and the patients. The confidence level (1- α) was set at 95%, with a significance level of 0.05 and a statistical power of 90%.

RESULTS

A total of 80 patients were included into the study. One patient was excluded from the study for not presenting at the follow-up visits after the treatment was administered. Thus the analysis included 79 evaluable patients who continued the follow-up period. Of the 79 patients, 6 dropped out during the follow-up period for reasons not related to the study: 2 patients discontinued at the third and sixth visit, respectively, due to traumatic accidents, while 4 patients dropped out of the study as they did not return for the final assessment visits. For statistical analysis, the final data obtained for these patients were carried forward to the end of the study, as stipulated in the protocol.

Concerning the primary efficacy parameters assessed, the mean joint pain, measured using the VAS, showed a statistically significant decrease ($p < 0.001$) from the first follow-up visit (day 15)

Table 1

Visit	Total WOMAC	WOMAC Pain	WOMAC Stiffness	WOMAC Physical function
1	2.302 ± 0.597	2.308 ± 0.660	2.227 ± 1.027	2.309 ± 0.599
2	1.664 ± 0.773*	1.625 ± 0.758*	1.487 ± 1.043*	1.696 ± 0.781*
3	1.411 ± 0.788*	1.357 ± 0.756*	1.196 ± 0.871*	1.453 ± 0.813*
4	1.308 ± 0.817*	1.253 ± 0.784*	1.113 ± 0.891*	1.347 ± 0.847*
5	1.276 ± 0.826*	1.227 ± 0.776*	1.107 ± 0.911*	1.310 ± 0.861*
6	1.240 ± 0.807*	1.212 ± 0.763*	1.044 ± 0.855*	1.271 ± 0.840*
7	1.233 ± 0.781*	1.192 ± 0.733*	1.075 ± 0.877*	1.264 ± 0.813*
8	1.209 ± 0.703*	1.146 ± 0.659*	1.031 ± 0.805*	1.248 ± 0.739*

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Mean ± standard deviation for the WOMAC scale (total, pain, stiffness and physical function).

Statistically significant differences (*p < 0.001) for 2 x 2 comparisons for the first visit (Bonferroni method).

compared to baseline (before i.a. infiltration of HA), with the decrease being maintained up to the final visit (6 months). Figure 1 shows the differences in pain in the knee joint from the start of the study, where the mean value was 7.41 (out of 10), until the end, when it reached a mean value of 3.97.

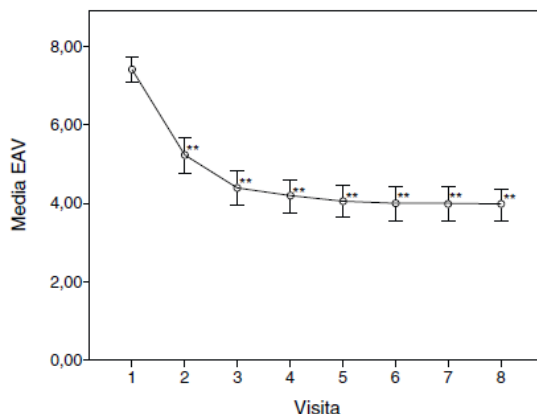


Figure 1: Evolution of mean joint pain (VAS). 95% confidence intervals. Statistically significant differences (**p < 0.001) for 2 x 2 comparisons compared to the baseline visit (Bonferroni method).

(Translation: Media EAV = mean VAS; Visita = Visit)

In addition, the quality of life assessment, namely pain and joint function, measured using the WOMAC index (where 0 = none; 4 = extreme), showed a statistically significant decrease (p < 0.001) from the second visit onwards, compared to the baseline visit, whether the total value or the individual values for the components pain, stiffness and functional impairment were considered. This decrease was maintained at the subsequent visits up to 6 months after treatment. Table 1 summarizes the changes in the WOMAC scale at the different visits. The percentage of patients that presented improved joint function was also calculated from the total WOMAC index values (Figure 2). It was observed that at 30 days after treatment, joint function had improved by 38.7% compared with its baseline value, reaching an improvement of 47.5% at 180 days.

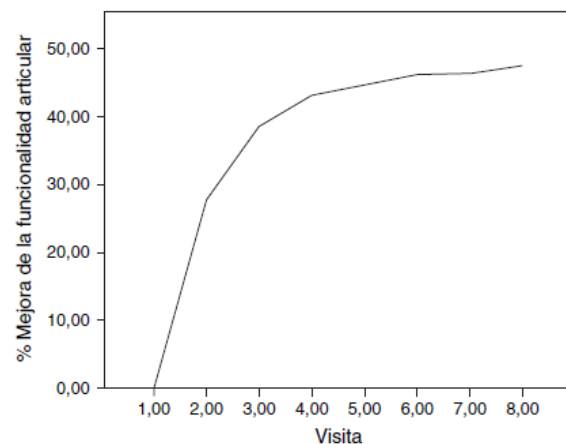


Figure 2: Percentage improvement in joint function during the visits (using the Total WOMAC scale)

(Translation: % Mejora de la funcionalidad articular = % improvement in joint function; Visita = Visit)

Moreover, the mean efficacy judgement both by the investigator and the patients, and scored from 0 (worst) to 4 (ideal), was good or very good throughout the study. There were statistically significant differences (p < 0.05) between the first efficacy assessment (second visit), and subsequent assessments in all cases except for the patient judgement at the final visit, which showed no significant difference compared to the baseline value. This final assessment by the patients suggests that some of the initial symptoms begin to re-appear at 6 months after the start of treatment. These results are presented graphically in Figure 3.

Figure 4 summarizes the data on the intake of rescue medication throughout the study. At the initial study visit, most patients (58.2%) regularly took analgesics and anti-inflammatory drugs and this intake decreased considerably as the study progressed such that at visit 5 (day 90) regular intake was lower (2.5%). Nevertheless, both regular and sporadic intake tended to increase from visits 6 and 7 reaching 17.7% of regular intake of paracetamol and/or ibuprofen at the final visit.

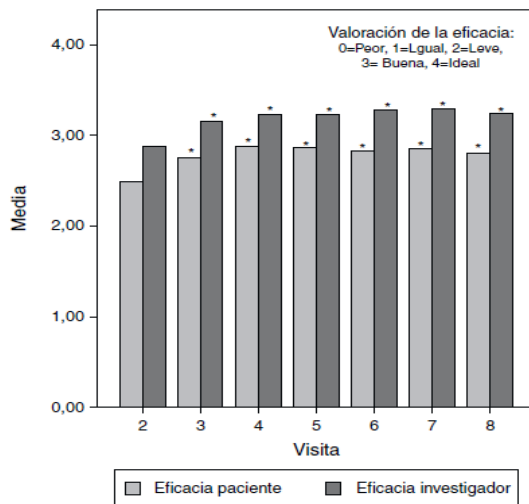


Figure 3: Evolution of mean values for treatment efficacy, evaluated by the investigator and the patient. Statistically significant differences ($*p < 0.05$) for 2 x 2 comparisons compared to the second visit (Bonferroni method). (Translation: Media = Mean; Visita = Visit; Valoración de la eficacia: 0 = Peor, 1 = Lgual, 2 = Leve, 3 = Buena, 4 = Ideal; Evaluation of the efficacy: 0 = Worse, 1 = unchanged, 2 = slight, 3 = Good, 4 = Ideal; Eficacia paciente = Efficacy patient; Eficacia investigador = Efficacy investigator).

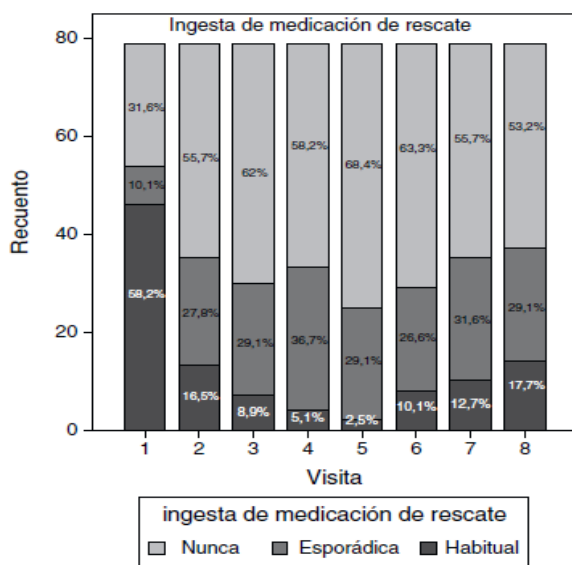


Figure 4: Evolution of paracetamol and/or ibuprofen intake during the visits. (Translation: Ingesta de medicación de rescate = intake of rescue medication; Nunca = None; Esporádica = Sporadic; Habitual = Normal; Recuento = Count; Visita = Visit).

For the evaluation of tolerability, both the investigator and the patients scored their tolerability assessment at each visit. No statistically significant differences were observed throughout the study which indicates that tolerability was excellent from the start of the study (infiltration visit) up to the end.

Concerning safety, no serious adverse effects were observed during the study. Mild adverse effects were reported in 5.06% of patients ($n = 4$) at the second follow-up visit. These were mild adverse events in all cases and consisted of mild pain and

inflammation at the injection site. These effects disappeared at subsequent visits.

DISCUSSION

At present, many of the HA pharmaceutical specialities available on the market are administered in repeated doses (3 to 5 injections) and several clinical studies have demonstrated that this improves symptoms, especially pain, in osteoarthritis^{4,10,11,14}. More recently, clinical studies carried out in order to demonstrate the efficacy and safety of a single injection of HA in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip gave mixed results^{7,8,19,20}. In most cases, these were studies with high molecular weight HA formulations (cross-linked or semi-synthesized in the laboratory), where the results obtained demonstrate efficacy, with mixed results for the duration of response and safety, and with more mild local adverse effects compared to chemically unmodified HA (not cross-linked)^{7,20}. Only in one study, conducted by Richette et al.⁶, was a single injection of chemically unmodified, medium molecular weight HA, obtained by fermentation, infiltrated in patients with osteoarthritis of the hip and the results obtained after 3 months follow-up were not satisfactory as there was no difference in pain reduction between the placebo and treated groups. Different hypotheses, such as the high placebo effect, the study design or the lack of efficacy of the treatment itself due to the concentration and/or dose administered, could explain the lack of efficacy of a potentially active treatment in a clinical trial.

Considering the above, this study was designed with the aim of administering a single i.a. injection of HA for specific reasons. Firstly, performing repeated injections could lead to an increased risk of local adverse effects. Secondly, reducing the number of injections and visits to the physician is a major convenience for the patient and an economic and logistic advantage for the hospital or medical centre. And thirdly, there are no recent studies in knee osteoarthritis where a single injection of non-crosslinked, medium molecular weight HA is performed and where safety and efficacy results are assessed in the long term. Therefore, a single i.a. injection of HA may represent a therapeutic alternative to current treatment regime in terms of efficacy, safety and comfort for the patient and logistics for the medical centre.

The results obtained in this study demonstrate that a single i.a. injection of 2% HA + 0.5% mannitol (Ostenil plus®) is effective in reducing pain in the long-term in patients with knee osteoarthritis. Its specific composition, which contains mannitol, increases the stability of the HA and its salts when injected intra-articularly, thus prolonging the mean residence time of HA in the joint cavity by protecting it from degradation^{21,22}. The mean values of the efficacy assessments (VAS and WOMAC Index) show a clear and statistically significant improvement after treatment for all parameters evaluated, including those that directly refer to pain and those related to joint function and the quality of life. Moreover, this statistically significant ($p < 0.001$) improvement was maintained throughout the study (6 months).

The same parameters were assessed in similar studies using questionnaires, such as the Lequesne index¹⁰, which is different from the WOMAC index. In this study we decided to use the WOMAC index as it is a specific and validated instrument for osteoarthritis, and is useful to clinically assess pain, joint stiffness and functional capacity of the affected patients. The Lequesne index was developed to evaluate the severity of hip osteoarthritis, but there is a specific version for the knee, and its assessments include pain, maximum walking distance and daily activities.

Despite the limitations of the study (open, non-comparative study design), these efficacy results establish that the therapeutic effect of the treatment persists during the 6 months follow-up period. This finding is reinforced by data collected from the records of rescue medication intake by the patients, which show that after 6 months some of the treated patients started sporadic use of analgesics and anti-inflammatory drugs without, however, reaching their intake level at baseline. At this point, a clinical follow-up of the patients is required to decide when the treatment should be repeated.

Another objective of the study was to evaluate the safety profile of the treatment. The treatment was very well tolerated as underlined by the tolerability judgements expressed by the investigators and the patients and by the low incidence (5.06%) of adverse events during the study. These results contrast with those obtained in earlier studies with high molecular weight HA formulations (cross-linked or obtained by semi-synthesis), which showed a high incidence of pain and swelling at the injection site in the days after injection^{7,20}. The excellent safety profile of treatment translates into a good benefit/risk ratio for the patient.

In conclusion, this is the first study to have demonstrated that a single i.a. injection of non-cross-linked 2% HA + 0.5% mannitol is an effective treatment for osteoarthritis of the knee as it decreased pain and improved joint function for a minimum period of 6 months and also presented a low incidence of associated mild adverse effects.

In daily practice, the favourable benefit/risk ratio of a single i.a. injection of 2 ml HA 2% + mannitol is a good therapeutic option to reduce the number of HA injections from between three and five injections per treatment cycle to only one injection per treatment cycle. Larger studies are needed to determine the duration of a treatment cycle greater than 6 months follow-up.

Level of Evidence

Level of Evidence III.

Ethical responsibilities

Protection of people and animals. The authors declare that for this investigation no experiments were performed on humans or animals.

Data confidentiality. The authors declare that they have followed the protocols in force at their study centres on the publication of patient data, and that all

the patients included in the study had received sufficient information and gave their written informed consent to participate in the study.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained informed consent from the patients and/or subjects referred to in the article. This document is held by the corresponding author.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

We thank Anna Delgado Garcia and Luisa Varela Sende for their collaboration in this study and for providing us with bibliographical and biostatistical data to successfully complete this study

BIBLIOGRAPHY

1. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:ii79-82.
2. Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vitek P, Sedláčková M, Vlasáková V *et al.* The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4055-64.
3. Frampton JE. Hylan G-F 20 single-injection formulation. *Drugs Aging.* 2010;27:77-85.
4. Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, Hsu PT, Wang JL, Tsai SL *et al.* Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:696-701.
5. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:142-150.
6. Richette P, Ravaud P, Conrozier T, Euller-Ziegler L, Mazières B, Maugars Y *et al.* Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:824-30.
7. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL *et al.* Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:113-9.

8. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T, Durolane International Study Group. 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.
9. Strauss EJ, Hart JA, Miller MD, Altman RD, Rosen JE. Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions. *Am J Sports Med* 2009; 37: 1636-44.
10. McDonald C, Hantel S, Strohmeier M. A randomised, controlled study to compare the performance and safety of two sources of sodium hyaluronate given as a viscosupplement by intra-articular injection to patients with osteoarthritis of the knee. *J Clin Res*. 2000;3:41-50.
11. Tikiz C, Unlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2005; 24:244-50.
12. Van Den Bekerom MP, Mylle G, Rys B, Mulier M. Viscosupplementation in symptomatic severe hip osteoarthritis: a review of the literature and report on 60 patients. *Acta Orthop Belg*. 2006;72:560-8.
13. Fernández López JC, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:1306-11.
14. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:1-9.
15. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:3-9.
16. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:10-5.
17. Wollheim FA. Current pharmacological treatment of osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52 Suppl 3:27-38.
18. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol*. 1998; 25:2203-2212.
19. Krockner D, Matziolis G, Tuischer J, Funk J, Tohtz S, Buttgerit F *et al*. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid. *Z Rheumatol*. 2006;65:327-31.
20. Conrozier T, Couris CM, Mathieu P, Merle-Vincent F, Piperno M, Coury F *et al*. Safety, efficacy and predictive factors of efficacy of a single intra-articular injection of non-animal-stabilized-hyaluronic-acid in the hip joint: results of a standardized follow-up of patients treated for hip osteoarthritis in daily practice. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129:843-8.
21. Mendoza G, Alvarez AI, Pulido MM, Molina AJ, Merino G, Real R *et al*. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization. *Carbohydr Res*. 2007;342:96-102.
22. Di Napoli G. Composition and method for intradermal soft tissue augmentation. Aventis Pharmaceuticals Holding September 2004. WO 2004/073759.



ORIGINAL

Eficacia y seguridad de una única inyección intraarticular de ácido hialurónico al 2% más manitol en artrosis de rodilla durante un periodo de 6 meses

A. Borrás-Verdera^{a,*}, V. Calcedo-Bernal^b, J. Ojeda-Levenfeld^b y C. Clavel-Sainz^c

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 11 de octubre de 2011; aceptado el 6 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 19 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Ácido hialurónico;
Infiltración;
Osteoartritis;
Condroprotección

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de una única inyección intraarticular de ácido hialurónico (AH) + manitol en artrosis de rodilla (AR).

Material y método: Estudio prospectivo, abierto, no-comparativo con 80 pacientes diagnosticados de AR, de los cuales 79 finalizaron el estudio. Recibieron una inyección intraarticular de 2 ml de AH al 2% + manitol al 0,5% (día 0) y fueron monitorizados durante 6 meses. Los días 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 se evaluaron dolor y funcionalidad articular mediante una escala analógica visual (EAV) y el índice WOMAC, eficacia y seguridad según médico y paciente, y medicación de rescate como medida indirecta del dolor.

Resultados: Disminución significativa del dolor articular, rigidez e incapacidad funcional en comparación con el valor inicial en todas las visitas ($p < 0,001$). La funcionalidad articular mejoró un 38,7% 30 días tras la inyección, alcanzando un 47,5% el día 180. El consumo de medicación de rescate descendió desde un 58,2%, inicial, hasta un 2,5% el día 90, aumentando en las últimas visitas. Investigadores y pacientes valoraron positivamente eficacia y seguridad. Solamente se reportaron efectos adversos leves en 4 pacientes (dolor leve e inflamación en la zona de infiltración).

Discusión: Está demostrado que inyecciones intraarticulares repetidas de AH mejoran los síntomas en AR. Sin embargo, estudios con una única inyección de AH han proporcionado resultados mixtos. Este estudio demuestra que una inyección intraarticular de AH no *crosslinked* mejora el dolor y la funcionalidad articular en pacientes con AR durante un periodo mínimo de 6 meses.

© 2011 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aurelioborras@telefonica.net (A. Borrás-Verdera).

KEYWORDS

Hyaluronic acid;
Infiltration;
Osteoarthritis;
Chondroprotection

Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid plus mannitol in knee osteoarthritis over a 6-month period

Abstract

Objective: To evaluate the safety and efficacy of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid (HA) + mannitol in symptomatic knee osteoarthritis (KOA).

Material and methods: Pilot, multicentre, open, non-comparative study performed in eighty patients with painful KOA, of whom 79 completed the study. They received one injection of 2 ml of 2% HA + 0.5% mannitol (Day 0) and were followed-up for 6 months. On Days 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180, pain and joint function were assessed using a visual analogue scale (VAS) and WOMAC index. Efficacy and safety by investigator and patient, and rescue medication, as an indirect measure of pain, were also recorded.

Results: A significant reduction in joint pain, stiffness and functional disability compared with baseline was observed at every follow-up visit ($P < .001$). Joint function improved by 38.7% on Day 30, reaching 47.5% on Day 180. Rescue medication use decreased from 58.2% at baseline to 2.5% on Day 90, increasing in the last visits. Efficacy and safety were positively evaluated by investigators and patients. No serious adverse events were observed. Mild side effects were reported in 4 patients (local pain and swelling in the infiltration area).

Discussion: There is evidence that repeated intra-articular injections of HA improve symptoms in KOA. However, studies with a single injection of HA have shown mixed results. This study demonstrates that one single intra-articular injection of non-cross-linked HA reduces joint pain and increases function in patients with KOA over a period of at least 6 months.

© 2011 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artrosis es una enfermedad que afecta a las articulaciones sinoviales, y que se caracteriza por la degradación y pérdida de cartilago articular con remodelación del hueso subcondral, formación de osteofitos e inflamación de la membrana sinovial. Los signos clínicos incluyen dolor articular fluctuante, hinchazón, rigidez y pérdida de movilidad, que aumentan en severidad según la enfermedad progresa¹⁻³. Es una de las causas más comunes de discapacidad a largo plazo entre los adultos⁴⁻⁷.

Dada la ausencia de un agente que cure la enfermedad, hasta la fecha los objetivos principales del tratamiento de la artrosis son reducir los síntomas, minimizar la incapacidad funcional y limitar la progresión de los cambios estructurales^{1-4,8}. Las opciones de tratamiento actual incluyen medidas no farmacológicas como la pérdida de peso, el uso de aparatos ortopédicos, la práctica de ejercicio y la terapia física; como medidas farmacológicas destacan el uso de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos, los SYSADOA (fármacos de acción lenta para el tratamiento sintomático de la artrosis entre los que destacan la glucosamina, el condroitín sulfato y la diacereína), los opioides, las inyecciones intraarticulares (i.a.) de corticoesteroides y el ácido hialurónico (AH), y en fases más avanzadas, el tratamiento quirúrgico^{3-5,8-10}.

El AH i.a. es un tratamiento ampliamente utilizado para mejorar el dolor y la función articular^{4,9,11}. Es un glucosaminoglicano endógeno de alto peso molecular y se encuentra distribuido por todo el organismo, principalmente en el cartilago hialino, el líquido sinovial de las articulaciones, la piel, el humor vítreo y el tejido conectivo de las partes blandas^{8,9}. El AH lubrica las articulaciones sinoviales, facilita

la absorción de impactos y la estabilización de la estructura y tiene efectos directos en el funcionalismo de las células sinoviales^{8,9}.

En las articulaciones artríticas, el líquido sinovial contiene menor concentración de AH que en las sanas^{3,8-10}, lo que provoca que la viscoelasticidad se reduzca notablemente, disminuyendo sus funciones lubricantes y amortiguadoras de impactos^{7,9}; esto aumenta la carga mecánica de la articulación y provoca cambios en el cartilago⁷, el hueso subcondral y la membrana sinovial. Este conjunto de cambios producen finalmente dolor y limitación de la movilidad de la articulación afectada. Como la elasticidad y la viscosidad del líquido sinovial son directamente proporcionales al contenido e integridad del AH, la inyección i.a. de AH es un enfoque racional para el tratamiento de la artrosis^{8,9,11}. Ha sido utilizado con éxito en procesos degenerativos del cartilago articular, directamente mediante inyección i.a., con objeto de mejorar la acción del líquido sinovial y la consiguiente función articular¹²⁻¹⁴. Además, diversos ensayos clínicos han demostrado que la inyección i.a. de AH a diferentes dosis y mediante inyecciones repetidas mejora la sintomatología y, especialmente, el dolor en la artrosis^{7,11,14-18}.

Aun así, la infiltración de AH puede provocar efectos adversos, algunos de los cuales están relacionados con el origen del producto (derivados de proteínas animales como la cresta de gallo) y son atribuibles a impurezas de origen biológico⁸. Otros efectos adversos relacionados con la infiltración de AH, como dolor e hinchazón, están asociados al alto peso molecular y la elevada concentración de algunas especialidades farmacéuticas disponibles de AH de semisíntesis *crosslinked*¹¹ (cadenas de AH estabilizadas sintéticamente mediante enlaces cruzados). Teniendo en

cuenta que se requieren múltiples inyecciones (3-5) para conseguir la eficacia deseada con la mayoría de las preparaciones de AH disponibles en el mercado (debido a su rápida degradación en la articulación^{8,16}), la estabilización del AH y el consecuente aumento del tiempo de permanencia en la articulación permiten reducir el número de inyecciones para lograr una eficacia a largo plazo en el tratamiento de la artrosis⁶⁻⁸. Una única inyección i.a. de AH puede representar una alternativa de elección al régimen de los tratamientos actuales en términos de tolerabilidad, logística y coste, como resultado del menor número de inyecciones y visitas al facultativo, lo que ofrece un mayor bienestar y seguridad a los pacientes, al reducir los riesgos asociados a las infiltraciones repetidas, además de una ventaja económico-logística para el hospital o el centro médico.

Este estudio fue realizado con el objetivo principal de valorar la eficacia a largo plazo en el alivio del dolor y la mejora de la funcionalidad articular tras el tratamiento con Ostenil plus[®] (Laboratorios Masterfarm S.L., Barcelona, España), una solución transparente de 2 ml de hialuronato sódico al 2%, natural y altamente purificado, obtenido por fermentación y carente de proteínas animales, conteniendo también manitol al 0,5%, un depurador de radicales libres, que ayuda a estabilizar las cadenas de hialuronato sódico aumentando su tiempo de residencia en la articulación, sin incrementar su peso molecular. Se estudió principalmente el efecto de una única inyección i.a. de AH sobre la sintomatología de la artrosis de rodilla. El objetivo secundario consistió en estudiar y definir la seguridad, mediante la valoración de la tolerancia y la monitorización de los efectos adversos.

Material y método

Se realizó un estudio piloto, exploratorio, prospectivo, abierto, no comparativo y multicéntrico en fase IV. Fue llevado a cabo por los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) de los siguientes centros: Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid; y Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Ochenta pacientes (de 40 años de edad o más) diagnosticados de artrosis de rodilla de clase III según la *American College of Rheumatology* (ACR) fueron incluidos en el estudio. Los criterios de inclusión de los sujetos fueron: un funcionalismo articular de clase III al menos en la rodilla a tratar, diagnosticado de acuerdo a los requerimientos de la ACR (radiografías, síntomas y signos) y sufrir dolor y malestar en la rodilla afecta la mayoría de los días en los últimos 3 meses. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes afectados de otras enfermedades que podían confundir o interferir en la evaluación de la eficacia, aquellos que habían recibido inyecciones i.a. de esteroides y/o AH durante los últimos 180 días, pacientes a los que se hubiese sometido a un lavado artroscópico durante el último año o que estuvieran tomando condroprotectores orales como glucosamina o condroitín sulfato, o suplementos de hidrolizado enzimático de colágeno durante los 2 meses previos al inicio del estudio, pacientes que hubieran participado en otro ensayo clínico durante los últimos 30 días y mujeres embarazadas. Todos los sujetos firmaron el consentimiento

informado previo a su participación en el estudio, que fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica de todos y cada uno de los centros citados.

En el diseño del estudio no se ha incluido grupo control por tratarse de un estudio realizado para valorar la eficacia a largo plazo de una única infiltración de AH no *crosslinked* + manitol, puesto que la eficacia de las infiltraciones de dicho AH ya ha sido probada con anterioridad.

Los 80 pacientes recibieron una inyección i.a. de hialuronato sódico al 2% + manitol al 0,5% (Ostenil Plus[®]) en la primera visita y fueron monitorizados durante 6 meses, con valoraciones en 8 visitas, los días 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180. Los principales parámetros de eficacia evaluados fueron la evolución clínica del dolor y la funcionalidad articular, medidos utilizando una escala analógica visual (EAV) de 10 cm para el dolor y la escala *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis* (WOMAC) para medir dolor y funcionalidad articular (rigidez y dificultad), parámetros que repercuten en la función física y la calidad de vida del paciente afectado. También se evaluaron la opinión del médico y el paciente respecto a la eficacia y la tolerancia del tratamiento, y se realizó un seguimiento de la posible aparición de efectos indeseados, tanto a nivel local como a nivel general. Además, durante el estudio se permitió el consumo de paracetamol 1 g y/o de ibuprofeno 400 mg hasta un máximo de 3 g o 1.200 mg, respectivamente, siempre que el dolor de la rodilla fuera igual o superior a 7 en la EAV, según la valoración subjetiva del paciente. Esta medicación de rescate fue asimismo anotada y analizada como medida indirecta del dolor; teniendo en cuenta si la ingesta era habitual, esporádica o no tuvo lugar.

Los análisis estadísticos se basaron en el principio de intención de tratar (ITT). El análisis de ITT se realizó con los últimos datos registrados de cada paciente.

Los datos fueron analizados utilizando IBM SPSS 19.0 para Windows. Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de todas las variables analizadas en el estudio (n, media, desviación estándar y gráficos con media e intervalo de confianza del 95% de la media para cada una de las variables). En cuanto a la estadística inferencial, se llevó a cabo un análisis de la varianza de medidas repetidas (modelo mixto lineal) para analizar la evolución de las diferentes variables a lo largo de las visitas. Se realizaron comparaciones 2 a 2 respecto al control con corrección de Bonferroni. Se consideró la primera visita como visita control para las variables EAV y WOMAC, mientras que para la opinión del médico y el paciente sobre la eficacia y la tolerancia se consideró como control la segunda visita. El nivel de confianza (1- α) establecido fue del 95%, con un nivel de significación del 0,05 y un poder estadístico del 90%.

Resultados

Se reclutaron un total de 80 pacientes en el estudio. Uno de los pacientes fue excluido del estudio al no presentarse a las visitas de seguimiento tras el tratamiento, de manera que se incluyeron en el análisis 79 pacientes evaluables que siguieron la monitorización. De los 79 pacientes, 6 abandonaron el estudio por causas no relacionadas con el mismo durante el periodo de seguimiento: 2 pacientes abandonaron la supervisión por accidentes traumatológicos, en la tercera

Tabla 1 Evolución de la valoración media del índice de WOMAC

Visita	WOMAC Total	WOMAC Dolor	WOMAC Rigidez	WOMAC Dificultad
1	2,302 ± 0,597	2,308 ± 0,660	2,227 ± 1,027	2,309 ± 0,599
2	1,664 ± 0,773*	1,625 ± 0,758*	1,487 ± 1,043*	1,696 ± 0,781*
3	1,411 ± 0,788*	1,357 ± 0,756*	1,196 ± 0,871*	1,453 ± 0,813*
4	1,308 ± 0,817*	1,253 ± 0,784*	1,113 ± 0,891*	1,347 ± 0,847*
5	1,276 ± 0,826*	1,227 ± 0,776*	1,107 ± 0,911*	1,310 ± 0,861*
6	1,240 ± 0,807*	1,212 ± 0,763*	1,044 ± 0,855*	1,271 ± 0,840*
7	1,233 ± 0,781*	1,192 ± 0,733*	1,075 ± 0,877*	1,264 ± 0,813*
8	1,209 ± 0,703*	1,146 ± 0,659*	1,031 ± 0,805*	1,248 ± 0,739*

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Media ± desviación estándar para la escala WOMAC (Total, Dolor, Rigidez y Dificultad). Diferencias estadísticamente significativas (* $p < 0,001$) para las comparaciones 2 a 2 respecto a la primera visita (método de Bonferroni)

y sexta visita, respectivamente, y 4 pacientes abandonaron el estudio al no presentarse a las últimas visitas de valoración sin causa justificada. Los últimos datos obtenidos de dichos pacientes se arrastraron hasta el final del estudio para realizar el análisis estadístico, tal y como se estipuló en el protocolo.

Respecto a los principales parámetros de eficacia evaluados, la medida del dolor articular mediante la EAV mostró una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,001$) a partir de la primera visita de seguimiento (15 días) con respecto al valor inicial (antes de la infiltración de AH), manteniéndose el descenso hasta la última visita (6 meses). En la figura 1 se pueden ver las diferencias del dolor en la articulación de la rodilla desde el inicio, donde el valor medio fue de 7,41 (sobre 10), hasta el final del estudio, alcanzando un valor medio de 3,97. También la valoración de la calidad de vida, concretamente dolor y funcionalidad articular, medidos mediante el índice de WOMAC (puntuación de 0, ninguno, a 4, extremo) mostró un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,001$) respecto a la visita basal a partir de la segunda visita, tanto si se estudia en su valoración total,

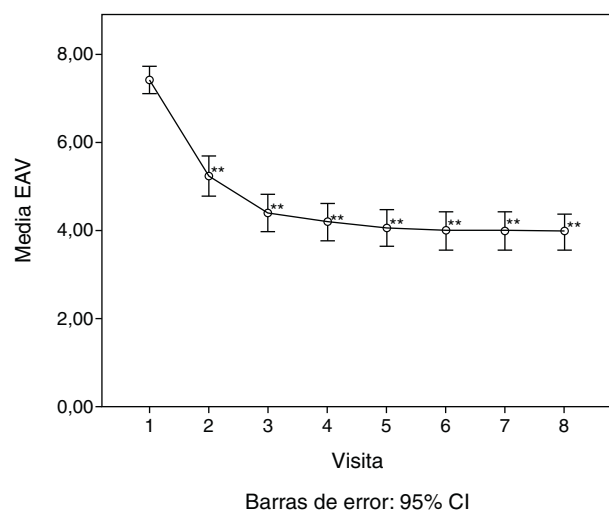


Figura 1 Evolución del dolor articular medido con la EAV. Intervalo de confianza del 95%. Diferencias estadísticamente significativas (** $p < 0,001$) para las comparaciones 2 a 2 respecto a la primera visita (método de Bonferroni).

como en sus componentes de dolor, rigidez e incapacidad funcional. Este descenso se mantiene en las sucesivas visitas, hasta 6 meses después del tratamiento. En la tabla 1 se resumen los cambios en la escala de WOMAC a lo largo de las distintas visitas. Adicionalmente, se calculó el porcentaje de pacientes que presentaban mejora de la funcionalidad articular a partir de los valores del índice de WOMAC en su valoración total (fig. 2). Se observó que a los 30 días de tratamiento la funcionalidad articular había mejorado en un 38,7% comparada con su valoración inicial, llegando a un 47,5% de mejora a los 180 días.

Por otra parte, la valoración media de la eficacia, puntuada de 0 (peor) a 4 (ideal), fue buena o muy buena durante todo el estudio, tanto por parte del investigador como por el paciente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la primera valoración de eficacia (segunda visita) y las valoraciones posteriores en todos los casos, exceptuando la valoración del paciente en la última visita, que no mostró diferencias significativas en comparación con el valor basal. Esta última valoración del paciente sugeriría que una vez transcurridos los 6 meses del tratamiento empiezan a aparecer algunos de los síntomas iniciales. En la figura 3 se pueden observar gráficamente estos resultados.

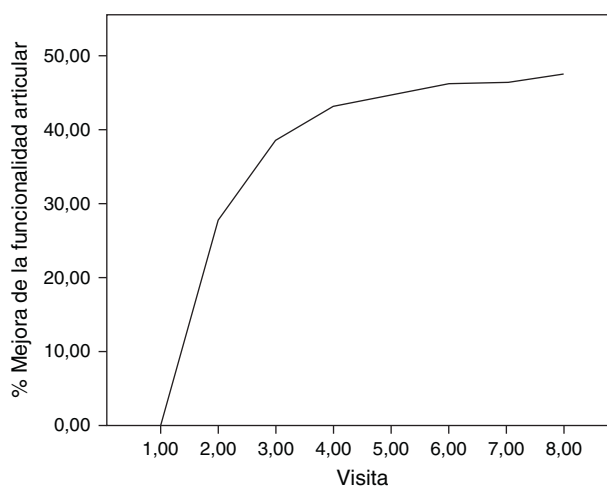


Figura 2 Porcentaje de mejora de la funcionalidad articular a lo largo de las visitas (medido con el índice de WOMAC Total).

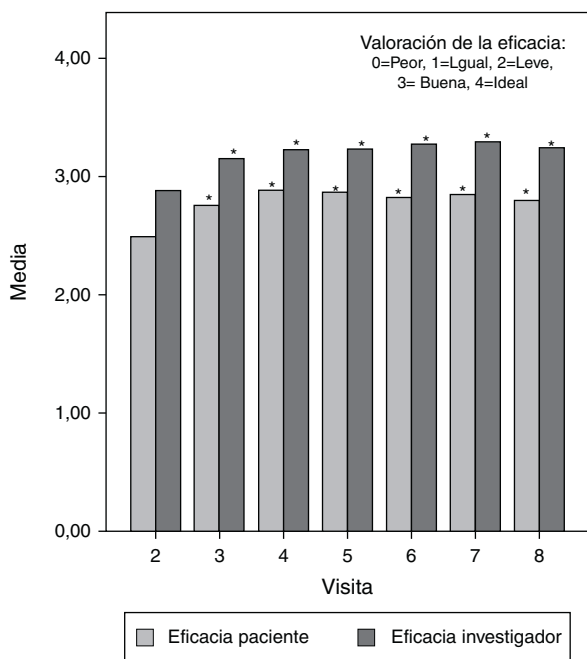


Figura 3 Evolución del valor medio de eficacia del tratamiento, valorado por el investigador y por el paciente. Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para las comparaciones 2 a 2 respecto a la segunda visita (método de Bonferroni).

Los datos relativos al consumo de medicación de rescate a lo largo del estudio se resumen en la figura 4. En la visita inicial la mayoría de los pacientes (58,2%) tomaba habitualmente analgésicos y antiinflamatorios, y a medida que avanzó el estudio disminuyó considerablemente el consumo de esta medicación, siendo la visita 5 (día 90) aquella en la que la toma habitual fue menor (2,5%). Aun así, a

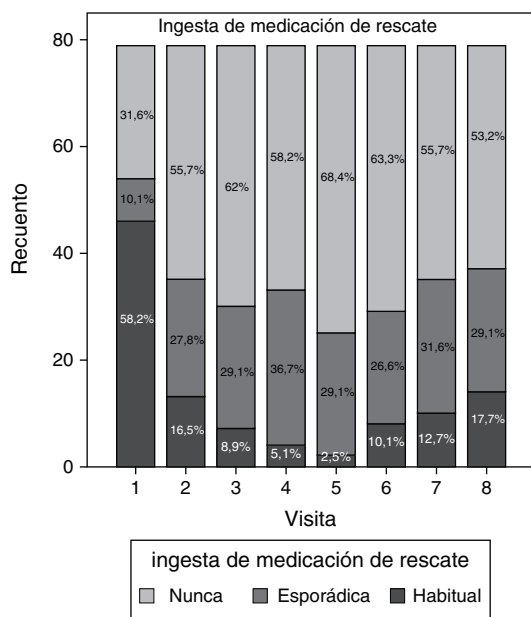


Figura 4 Evolución del consumo de paracetamol y/o ibuprofeno a lo largo de las visitas.

partir de las visitas 6 y 7, el consumo mostró una tendencia a aumentar, tanto de forma esporádica como habitual, llegando a un 17,7% de consumo habitual de paracetamol y/o ibuprofeno en la última visita.

Para evaluar la tolerancia, el investigador y el paciente anotaron su valoración en cada visita, no observándose diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo, ya que dicha valoración fue excelente desde el inicio (visita de infiltración) hasta el final del estudio.

Respecto a la seguridad, no se observaron efectos adversos graves durante el estudio. Se reportaron efectos adversos leves en la segunda visita de seguimiento en un 5,06% de los pacientes (n = 4). En todos los casos se trató de acontecimientos adversos leves que consistieron en dolor leve e inflamación en la zona de infiltración. Dichos efectos desaparecieron en las visitas posteriores.

Discusión

Actualmente, muchas de las especialidades farmacéuticas de AH disponibles en el mercado se administran a dosis repetidas (entre 3 y 5 inyecciones) y diversos estudios clínicos han demostrado que mejoran la sintomatología y, especialmente, el dolor en la artrosis^{4,10,11,14}. Más recientemente, se han llevado a cabo estudios clínicos con el objetivo de demostrar la eficacia y la seguridad de una única infiltración de AH en el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera con resultados desiguales^{7,8,19,20}. En la mayoría de los casos, se trataba de estudios con formulaciones de AH de alto peso molecular (*crosslinked* o de semisíntesis de laboratorio), en los que los resultados obtenidos demuestran eficacia, con una duración de la respuesta y seguridad desiguales, con más efectos adversos locales leves que los AH no tratados (*no crosslinked*)^{7,20}. Solo en uno de los estudios, realizado por Richette et al.⁶, se infiltró una sola inyección de AH no tratado y obtenido por fermentación, de peso molecular medio, a pacientes con artrosis de cadera, y los resultados obtenidos, después de 3 meses de seguimiento, no fueron satisfactorios ya que no se observaron diferencias en la disminución del dolor entre el grupo placebo y el tratado. Distintas hipótesis, como el elevado efecto placebo, el diseño del estudio o la falta de eficacia del tratamiento en sí, relacionada con la concentración y/o dosis administrada, podrían explicar la falta de eficacia de un tratamiento potencialmente activo en un estudio clínico.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente comentado, este estudio se planteó con el objetivo de administrar una única inyección i.a. de AH por distintas razones. En primer lugar, la realización de infiltraciones repetidas puede llevar a un aumento del riesgo de sufrir efectos adversos locales. En segundo lugar, la reducción del número de inyecciones y visitas al facultativo supone una mayor comodidad para el paciente y una ventaja económico-logística para el hospital o centro médico. Y en tercer lugar, no hay estudios recientes en artrosis de rodilla en los que se realice una única infiltración de AH *no crosslinked*, de peso molecular medio y se evalúen los resultados de seguridad y eficacia a largo plazo. Por lo tanto, una única inyección i.a. de AH podría representar una alternativa terapéutica al régimen de los tratamientos actuales en términos de eficacia, seguridad y comodidad para el paciente y logística para el centro médico.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que una única inyección i.a. de AH al 2% + manitol al 0,5% (Ostenil plus®) es efectiva en la disminución del dolor a largo plazo en pacientes con artrosis de rodilla. Su especial composición, al añadir manitol, incrementa la estabilidad del AH y sus sales cuando es inyectado por vía i.a., lo que prolonga el tiempo medio de residencia del AH en la cavidad articular, al protegerlo de la degradación^{21,22}. El valor medio de las evaluaciones de eficacia (EAV e índice de WOMAC) indica una clara mejoría después del tratamiento, siendo estadísticamente significativa para todos los parámetros valorados, tanto los que hacen referencia directa al dolor como los relacionados con la funcionalidad articular y la calidad de vida. Además, esta mejoría se mantiene de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$) durante todo el estudio (6 meses).

En estudios similares, se han empleado los mismos parámetros de evaluación utilizando cuestionarios diferentes al índice de WOMAC, como el índice de Lequesne¹⁰. En este estudio se ha decidido utilizar el índice de WOMAC por ser un instrumento específico y validado para la artrosis, ya que sirve para evaluar clínicamente el dolor, la rigidez articular y la capacidad funcional de los pacientes afectados. El índice de Lequesne fue desarrollado para evaluar la severidad en artrosis de cadera, aunque dispone de una versión específica de rodilla, y sus valoraciones incluyen dolor, máxima distancia caminada y actividades diarias.

Pese a las limitaciones del estudio (abierto y no comparativo), estos resultados de eficacia permiten demostrar que la duración del efecto terapéutico del tratamiento se prolonga durante los 6 meses de seguimiento. Dicho hallazgo se ve reforzado por los datos obtenidos del registro de la medicación de rescate consumida por los pacientes, en los que se observa que a partir de los 6 meses algunos de los pacientes tratados empiezan a consumir de forma puntual, analgésicos y antiinflamatorios, sin llegar al consumo habitual inicial. En este punto, se hace necesario un seguimiento clínico posterior de los pacientes para decidir cuándo debería repetirse el tratamiento.

La evaluación del perfil de seguridad del tratamiento era también un objetivo del estudio. El tratamiento fue muy bien tolerado, dato objetivado tanto por los investigadores como por los pacientes, y por la baja incidencia (5,06%) de acontecimientos adversos durante el estudio. Estos resultados contrastan con los obtenidos en estudios anteriores con formulaciones de AH de alto peso molecular (*crosslinked* u obtenidos por semisíntesis), en los que se produce dolor e hinchazón en la zona de infiltración durante los días posteriores a la inyección con una alta incidencia^{7,20}. El excelente perfil de seguridad del tratamiento se traduce en una buena relación beneficio/riesgo para el paciente.

En conclusión, este estudio es el primero que ha demostrado que una única inyección i.a. de AH no *crosslinked* al 2% + manitol al 0,5% es un tratamiento eficaz en la artrosis de rodilla, ya que disminuye el dolor y mejora la funcionalidad articular durante un periodo de tiempo mínimo de 6 meses y, además, presenta una baja incidencia de efectos adversos leves asociados.

En la práctica diaria, la favorable relación beneficio/riesgo de una única inyección i.a. de 2 ml de AH al 2% + manitol es una buena opción terapéutica para disminuir el número de inyecciones de AH de entre 3 y 5 a solo

una inyección por ciclo de tratamiento. Serían necesarios estudios más amplios para poder determinar la duración del ciclo de tratamiento superior a 6 meses de seguimiento.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración en este trabajo a Anna Delgado García y Luisa Varela Sende, que nos permitieron disponer de datos bibliográficos y bioestadísticos para llevar a buen fin este estudio.

Bibliografía

1. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:ii79-82.
2. Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vitek P, Sedláčková M, Vlasáková V, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4055-64.
3. Frampton JE. Hylan G-F 20 single-injection formulation. *Drugs Aging.* 2010;27:77-85.
4. Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, Hsu PT, Wang JL, Tsai SL, et al. Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:696-701.
5. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:142-50.
6. Richette P, Ravaud P, Conrozier T, Euller-Ziegler L, Mazières B, Maugars Y, et al. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:824-30.
7. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan

- G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:113–9.
8. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T, Durolane International Study Group. 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.
 9. Strauss EJ, Hart JA, Miller MD, Altman RD, Rosen JE. Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions. *Am J Sports Med.* 2009;37:1636–44.
 10. McDonald C, Hantel S, Strohmeier M. A randomised, controlled study to compare the performance and safety of two sources of sodium hyaluronate given as a viscosupplement by intra-articular injection to patients with osteoarthritis of the knee. *J Clin Res.* 2000;3:41–50.
 11. Tikiz C, Unlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2005;24:244–50.
 12. Van Den Bekerom MP, Mylle G, Rys B, Mulier M. Viscosupplementation in symptomatic severe hip osteoarthritis: a review of the literature and report on 60 patients. *Acta Orthop Belg.* 2006;72:560–8.
 13. Fernández López JC, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:1306–11.
 14. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39:1–9.
 15. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:3–9.
 16. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:10–5.
 17. Wollheim FA. Current pharmacological treatment of osteoarthritis. *Drugs.* 1996;52 Suppl 3:27–38.
 18. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol.* 1998;25:2203–12.
 19. Krocke D, Matziolis G, Tuischer J, Funk J, Tohtz S, Buttgereit F, et al. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid. *Z Rheumatol.* 2006;65:327–31.
 20. Conrozier T, Couris CM, Mathieu P, Merle-Vincent F, Piperno M, Coury F, et al. Safety, efficacy and predictive factors of efficacy of a single intra-articular injection of non-animal-stabilized-hyaluronic-acid in the hip joint: results of a standardized follow-up of patients treated for hip osteoarthritis in daily practice. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129:843–8.
 21. Mendoza G, Alvarez AI, Pulido MM, Molina AJ, Merino G, Real R, et al. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization. *Carbohydr Res.* 2007;342:96–102.
 22. Di Napoli G. Composition and method for intradermal soft tissue augmentation. Aventis Pharmaceuticals Holdings September. 2004. WO 2004/073759.