

Evaluación de dos preparaciones intra-articulares de ácido hialurónico en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla

Dr. Fraiman, Sergio*

DIRECTOR MÉDICO. CENTRO INTEGRAL TRAUMATOLÓGICO, B. A., ARGENTINA

Dr. Aparicio, Rodrigo

Palabras clave:

Acido hialurónico, Formulaciones, Osteoartritis.

SUMMARY

Background: The use of viscosupplementation for the management of pain in osteoarthritis (OA) has been attempted with hyaluronic acid preparations of different molecular weights. The relative efficacy of different preparations of hyaluronic acid required direct comparisons between such products. The aim of this study was to directly compare the efficacy and tolerability of two hyaluronic acid-containing products: one containing non-chemically modified, fermentation origin hyaluronic acid with an average molecular weight of 1.2 million Daltons (Ostenil®), and the other a product containing chemically cross-linked hyaluronic acid extracted from rooster combs with an average molecular weight of about 6 million Daltons (hylan G-F 20-Synvisc®).

Methods: This was a prospective, open design, randomized study comparing two active treatments. Patients with radiologically ascertained primary knee osteoarthritis (Larsen score I-III) and with persistent daily pain for at least 2 weeks prior to treatment were enrolled into the study. Patients that did not have pain for at least 2 weeks prior to treatment and those with a detectable effusion in the joint to be treated at the time of the first treatment were excluded from the study. Eligible patients were randomly assigned to one of two treatment groups: patients in Group S received 3 intra-articular (i.a.) injections of Synvisc® while those in Group O received

three injections of Ostenil®, both at a rate of one intra-articular injection per week for 3 consecutive injections. The patients were followed for 150 days. The therapeutic effects of the treatments were assessed using the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) for overall pain and function. Tolerability of the two treatments was evaluated by asking patients at each study visit whether they had suffered any adverse events since their last visit.

Results: Twenty-three male and 27 female patients, average age 58.9 ± 17.9 years, with radiologically ascertained primary knee osteoarthritis (Larsen score I-III) and with persistent daily pain for at least 2 weeks prior to treatment were enrolled into the study. The repeated measures analyses showed significant improvements for both pain and function scores in both groups compared to baseline values. There were no significant differences in efficacy between the two treatments. The incidence of adverse events was higher in Group S (16.7% versus 0% in Group O) and mainly concerned pain at the injection site (95% CI: 5.5-38.2%) ($P = 0.046$), with a patient drop out rate of 3.8% in Group O and 25.0% in Group S ($p=0.045$).

Conclusions: Both preparations of hyaluronic acid were effective in reducing pain and improving joint function in patients with knee osteoarthritis, without significant differences between the 2 groups. However, the lower molecular weight, non-chemically modified hyaluronic acid product of fermentation origin (Ostenil®) was better tolerated with a lower incidence of adverse events and a lower patient drop-out rate.

*Dr. Fraiman, Sergio: trsfraimans@yahoo.com.ar

OBJETIVO:

El uso de procedimientos de viscosuplementación para el manejo de la osteoartritis ha sido realizado con ácidos hialurónicos de diferente peso molecular. Los estudios en humanos mostraron que los ácidos hialurónicos con un peso molecular entre 0.5 - 6 millones Daltons administrados varias veces en intervalos semanales por la vía intra-articular fueron efectivos y seguros. Estudios subsiguientes mostraron que productos con ácido hialurónico con peso molecular de 0.5 a 0.75 millones Daltons administrado en forma de 1 infiltración durante 5 semanas o formas purificadas de ácido hialurónico de alto peso molecular fueron también efectivos en el tratamiento de la osteoartritis.

El desarrollo de moléculas de alto peso molecular estuvo basado en el principio de que concentraciones mayores con mayor peso molecular incrementarían la viscoelasticidad de la solución y que esto produciría finalmente un mayor aumento en la analgesia y una mejoría en la función articular. Esta hipótesis no fue confirmada en la práctica ya que los ácidos hialurónicos de diferentes pesos moleculares mostraron similares efectos sintomáticos. Algunos productos con pesos moleculares entre 0.5 y 0.75 millones Daltons mostraron efectos que podrían ser considerados como modificadores de la estructura.

La relativa eficacia de los diferentes preparados de ácido hialurónico exigían un estudio comparativo entre ellos. El presente estudio fue dirigido para comparar la eficacia y tolerabilidad de dos productos que contienen ácido hialurónico, uno que contenía ácido hialurónico de origen fermentativo, no modificado químicamente, con 1.2 millones de Daltons promedio de peso molecular (Ostenil), y el otro producto conteniendo ácido hialurónico extraído de las crestas de gallo, unido químicamente y con un peso molecular promedio de 6 millones de Daltons (hylan G-F 20- Synvisc).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Después de firmar el consentimiento informado, 23 hombres y 27 mujeres de una edad superior a 28 años fueron enrolados en el estudio si tenían el diagnóstico de osteoartritis primaria confirmada radiológicamente (Larsen I-III). Todos los pacientes tenían que tener dolor persistente de la articulación en estudio, a pesar del uso de analgésicos y una eritrosedimentación menor a 40. Los pacientes fueron excluidos si no presentaban dolor o si presentaban derrame articular en la articulación al comenzar el estudio. Este fue un estudio prospectivo, randomizado, comparando los dos grupos con tratamiento activo por 150 días. Los pacientes fueron asignados a recibir: grupo S tres inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico de alto peso molecular (Synvisc) o grupo O para re-

cibir tres inyecciones de ácido hialurónico de 1.2 millones Daltons de peso molecular (Ostenil). Los pacientes completaron 2 semanas de lavado de anti-inflamatorios antes de la administración de la primera inyección. La evaluación clínica fue realizada luego del período de lavado (día 0).

La artrocentesis fue realizada antes de cada inyección para confirmar que no había derrame. La articulación seleccionada para tratamiento fue inyectada con 2 cm³ de Synvisc u Ostenil al día 0, 7 y 14.

Evaluaciones clínicas adicionales fueron realizadas antes de cada inyección y a los días 21, 28, 35, 60, 120, y 150 después de la última inyección. Las infiltraciones fueron realizadas en condiciones de asepsia con agujas 20 g. Fueron realizadas solamente por un médico que determinó cual era la posición ideal y el sitio de administración. La administración subcutánea de anestesia fue opcional para los pacientes. El uso de otras medicaciones y medicación de rescate (analgésicos) fue permitido y anotado. El efecto terapéutico de tratamiento fue evaluado a través del WOMAC. La evaluación fue realizada por otro evaluador ciego usando una escala analógica visual de 100 mm para cada uno de estos parámetros. Los resultados de la evaluación final correspondiente al dolor y a la funcionalidad fueron resumidos para obtener un resultado final del resultado general del dolor y el resultado general de la funcionalidad respectivamente.

Los datos de la tolerabilidad de las dos soluciones, fueron evaluados preguntando a cada uno de los pacientes en cada una de las visitas después de la primera infiltración, reportando los resultados adversos experimentados desde la visita previa, además de examinar los sitios de infiltración. Fue tarea del investigador determinar si los eventos observados estuvieron posible, probable o improbablemente relacionados con el medicamento.

Para la evaluación, las variables cuantitativas fueron expresadas como media y desviación estándar, los resultados de las evaluaciones funcionales y dolor se mostraron como medianas (percentilos 25 y 75).

Las proporciones son expresadas con 95% de intervalo de confianza calculado de acuerdo con el Método cuadrático de Fleiss. Las diferencias entre las proporciones fueron analizadas a través del test exacto de Fisher. Para la exploración de las evaluaciones se realizaron estudios no paramétricos de Friedman anova en cada uno de estos grupos. Para evaluar la diferencia entre los grupos en dolor y funcionalidad a través del tratamiento, una serie de modelo de anova de dos colas fue realizado considerando la medición repetida de un factor (pedido de tratamiento). En estos grupos, los resultados fueron analizados con tests que miden grupos de hasta 30 pacientes.

RESULTADOS:

El grupo inicial de pacientes fue de 26 en el grupo O (14 mujeres, 12 hombres, edad 58.7 ± 17.8 años y altura 164.3 ± 8.7 cm) y 24 en el grupo S (13 mujeres y 11 hombres, edad promedio 59.1 ± 18 años y una altura de 167.8 ± 10.2 cm). El resultado de los valores del dolor para cada grupo durante cada momento examinado se observa en la tabla 1 y la de resultados funcionales en la tabla 2.

Los resultados de medianas entre los percentilos 25 y 75 son mostrados en la figura 1 (para el grupo O, para dolor), 2 (para el grupo O, para funcionalidad), 3 (para el grupo S, para dolor) y 4 (para el grupo S, para funcionalidad). Las medias de los dibujos mostrando la diferencia entre los grupos en las exploraciones de dolor y funcionalidad se muestran en la Figura 5 y 6 respectivamente. Los resultados de anovas fueron analizados en la tabla 3 para dolor y 4 para funcionalidad. No se observó interacción

en ningún caso. Las repetidas medidas analizadas resultaron significativas tanto para dolor como para los resultados funcionales.

En ambos grupos la diferencia en términos de los resultados del dolor entre los valores basales y los valores registrados en los días 28, 35, 60, 120 y 150 resultaron en una significativa mejoría. En cuanto a los resultados funcionales, diferencias significativas fueron obtenidas desde el día 21.

Exceptuando los valores iniciales de los resultados de los exámenes funcionales no se observó diferencia significativa entre ambos grupos.

La frecuencia de los eventos adversos fue 0% para el grupo O y 16.7% para el grupo S, sobretodo dolor en la zona de infiltración. (95% CI: 5.5 – 38.2%) (P =0.046) con un abandono de 3.8% (95% CI: 0.20 – 21.6%) y 25% (95% CI:10.6%-47.1%) respectivamente (P=0.045).

Tabla 1

Evolución de los valores de dolor en conjunto

	Grupo Ostenil				Grupo Synvisc			
	Promedio	DS	Media	25-75 percentilos	Promedio	DS	Media	25-75 percentilos
Día 0	23.75	10.12	22.90	15.70-29.65	30.90	14.80	26.45	16.00-46.00
Día 7	22.55	12.83	18.15	13.30-29.50	27.83	15.86	20.85	14.15-45.70
Día 14	19.95	11.99	15.65	11.20-26.35	24.30	16.48	14.75	12.10-43.70
Día 21	15.69	7.70	14.25	9.60-20.90	24.05	16.37	15.10	11.40-44.40
Día 28	12.48	6.75	12.10	6.20-18.45	17.90	15.31	11.10	7.20-33.50
Día 35	9.91	6.00	9.95	3.30-14.50	15.61	14.39	8.70	4.80-28.90
Día 60	8.41	5.61	8.90	2.10-12.55	15.35	15.05	9.90	3.90-19.80
Día 120	7.38	5.13	7.95	2.00-10.95	14.62	15.18	10.70	3.20-23.20
Día 150	5.95	4.78	5.60	1.40-8.65	12.61	13.66	8.25	2.40-17.75

Tabla 2

Evolución de los valores de función en conjunto

	Grupo Ostenil				Grupo Synvisc			
	Promedio	DS	Media	25-75 percentilos	Promedio	DS	Media	25-75 percentilos
Día 0	81.21	38.77	76.00	53.00-88.30	104.75	48.47	93.00	59.50-154.00
Día 7	75.75	40.32	63.00	44.00-89.00	90.45	50.82	64.50	49.00-147.00
Día 14	81.36	43.11	66.50	49.00-98.50	97.45	65.21	61.50	43.00-175.00
Día 21	49.33	24.21	45.50	33.00-63.00	67.47	48.45	51.00	36.00-121.00
Día 28	39.64	21.30	36.50	19.00-50.00	59.47	49.61	41.00	25.00-107.00
Día 35	33.71	20.17	31.00	17.00-44.00	52.26	46.56	34.00	17.00-89.00
Día 60	29.10	20.84	27.50	10.00-38.50	50.00	47.55	27.00	17.00-64.00
Día 120	25.45	22.20	23.50	1.90-34.00	48.20	49.60	38.00	9.00-74.00
Día 150	19.95	19.19	16.00	1.00-28.50	37.83	42.13	26.50	10.00-50.50

DISCUSIÓN:

Este estudio fue diseñado para comparar la eficacia y tolerabilidad de dos suplementaciones viscoelásticas de ácido hialurónico en pacientes con osteoartritis de rodilla. Ambos productos tiene un muy distinto peso molecular, uno tiene 1.2 millones Daltons en el caso de Ostenil (grupo 0), más de 6 millones Daltons para el Synvisc (grupo S). A pesar de que estas dos sustancias demostraron eficacia en el manejo de dolor de la osteoartritis, algunos autores han postulado que una preparación más viscosa podría proveer una analgesia superior y mejoría de la función articular. Las preparaciones de ácido hialurónico con peso molecular entre 0.5 y 0.75 millones Daltons parecen tener actividad modificadora de la estructura de la osteoartritis. Los resultados de este estudio muestran que las dos sustancias estudiadas producen una disminución significativa del dolor y una mejoría de la función articular. La magnitud de esta disminución fue similar para ambos grupos.

El grupo S presentó niveles en la visita basal más alto que en el grupo 0 para ambos factores evaluadores; pero la evolución de ambos resultados fueron paralelos hasta el final del estudio. La artrocentesis puede ser interpretada como un factor confundidor en este estudio. La incidencia de efectos adversos fue claramente superior en el grupo S que en el grupo 0 con un alto índice de abandono

RESULTADOS POST HOC:

Grupo Ostenil

Inicio vs. Día 28	p<0.0001
Inicio vs. Día 35	p<0.0001
Inicio vs. Día 60	p<0.0001
Inicio vs. Día 120	p<0.0001
Inicio vs. Día 150	p<0.0001
Resto de comparaciones en contra del inicio no fueron significativos	

Grupo Synvisc

Inicio vs. Día 28	p=0.01
Inicio vs. Día 35	p<0.0005
Inicio vs. Día 60	p<0.0001
Inicio vs. Día 120	p<0.0001
Inicio vs. Día 150	p<0.0001
Resto de comparaciones en contra del inicio no fueron significativos	

Tabla 3

Valores de dolor en conjunto. Resultados de ANOVA de dos maneras				
	Efecto MS	Error MS	F	P
Grupo	2248.5	725.6	3.37	0.074
Evolución de dolor	1461.5	32.8	44.6	<0.00001
Interacción	8.7	32.8	0.26	0.9765

Tabla 4

Valores de función en conjunto. Resultados de ANOVA de dos maneras				
	Efecto MS	Error MS	F	P
Grupo	21534	7710.2	2.793	0.1036
Evolución de dolor	19477	390.2	49.9	<0.00001
Interacción	94	390.2	0.241	0.9827

no en este grupo. El dolor en el lugar de inyección es un hecho que puede ser atribuido a la viscosidad de la solución. Ambas soluciones de ácido hialurónico fueron efectivas en reducir el dolor, sin diferencias en ambos grupos. El de bajo peso molecular fue mejor tolerado con menor frecuencia de efectos adversos, y menor frecuencia de abandonos.

RESULTADOS POST HOC:

Grupo Ostenil

Inicio vs. Día 21	p<0.0001
Inicio vs. Día 28	p<0.0001
Inicio vs. Día 35	p<0.0001
Inicio vs. Día 60	p<0.0001
Inicio vs. Día 120	p<0.0001
Inicio vs. Día 150	p<0.0061
Resto de comparaciones en contra del inicio no fueron significativos	

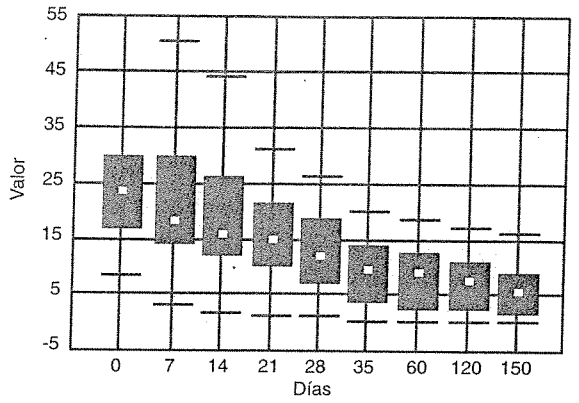
Grupo Synvisc

Inicio vs. Día 21	p<0.0001
Inicio vs. Día 28	p<0.0001
Inicio vs. Día 35	p<0.0001
Inicio vs. Día 60	p<0.0001
Inicio vs. Día 120	p<0.0001
Inicio vs. Día 150	p<0.0001
Resto de comparaciones en contra del inicio no fueron significativos	

Ostenil vs. Synvisc Diferencias iniciales: p = 0.0062

Figura 1

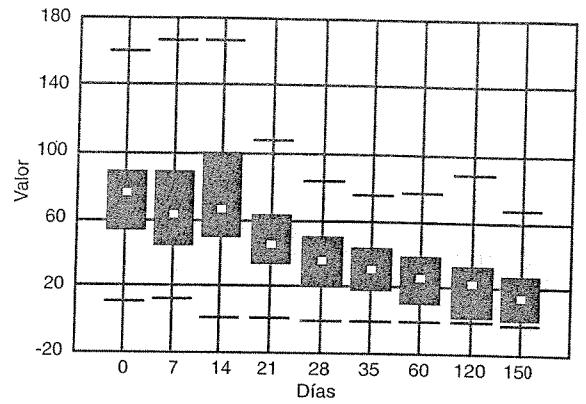
Valor del dolor. Grupo Ostenil
Dibujo de las medias en cajas (25-75 percentilos)



— Mínimo - Máximo ■ 25% - 75% □ Valor Medio
 Friedman's $p < 0.0001$

Figura 2

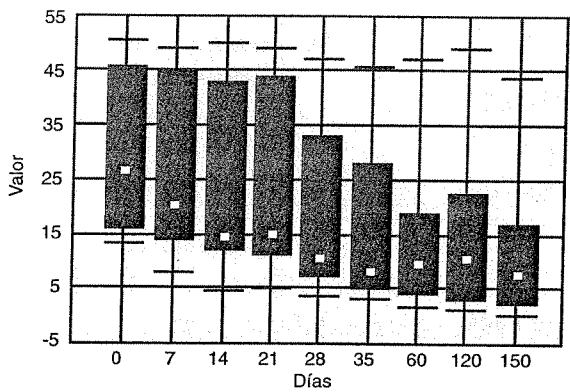
Valor de Función. Grupo Ostenil
Dibujo de las medias en cajas (25-75 percentilos)



— Mínimo - Máximo ■ 25% - 75% □ Valor Medio
 Friedman's $p < 0.0001$

Figura 3

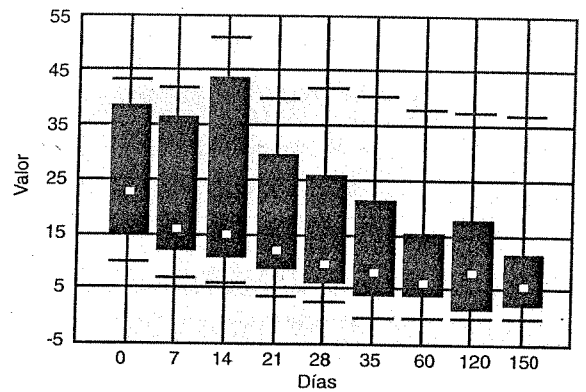
Valor de Dolor. Grupo Synvisc
Dibujo de las medias en cajas (25-75 percentilos)



— Mínimo - Máximo ■ 25% - 75% □ Valor Medio
 Friedman's $p < 0.0001$

Figura 4

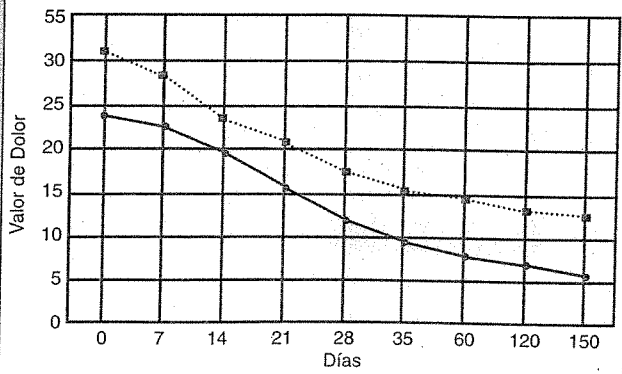
Valor de Función. Grupo Synvisc
Dibujo de las medias en cajas (25-75 percentilos)



— Mínimo - Máximo ■ 25% - 75% □ Valor Medio
 Friedman's $p < 0.0001$

Figura 5

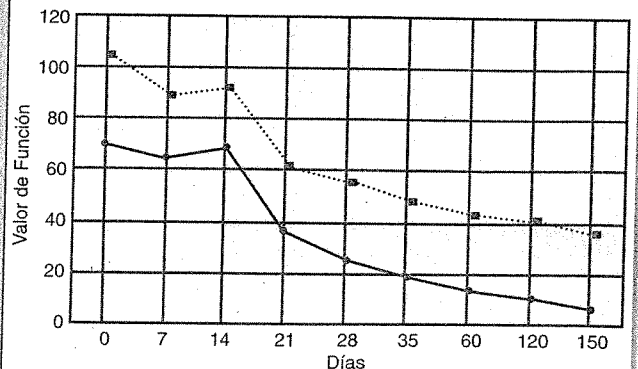
Valor de Dolor en conjunto. Dibujo de medias.
Interacción de 2 maneras
 $F(8,280) = .27; p < .9765$



..... Grupo Ostenil —●— Grupo Synvisc
 Friedman's $p < 0.0001$

Figura 6

Valor de Función en conjunto. Dibujo de medias.
Interacción de 2 maneras
 $F(8,280) = .24; p < .9827$



..... Grupo Ostenil —●— Grupo Synvisc
 Friedman's $p < 0.0001$

REFERENCIAS

1. Wright K. et al: "Viscosupplementation for osteoarthritis". Am. J. Orthop. Feb 2000; 80-89
2. Balazs E.A. et al: "Viscosupplementation: A new concept in the treatment of OA". J. Rheumatol. 1993; (suppl 39) 20: 3-9)
3. Pelletier J. P.: "The pathophysiology of OA and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation". J. Rheumatol. 1993; (suppl 39) 20: 19-24
4. Brandt KD. et al: "Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group". Clin Orthop 2001 (385): 130-43
5. Altman R. et al: "Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalart) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial". J Rheumatol 1998;25:2203-12
6. Scale D. et al: "Viscosupplementation of osteoarthritic knees with Hylan: a treatment schedule study". Curr. Ther. Res. 55 (3): 220-232
7. Adams ME. et al.: "The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone". Osteoarthritis and Cartilage (1995) 3, 213-226
8. Listrat V. et al: "Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee". Osteoarthritis and Cartilage (1997) 5, 153-160
9. Bellamy N, editor. WOMAC osteoarthritis index: a users guide. London, Ontario: Victoria Hospital; 1995.
10. Price DD et al: "A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales" Pain 1994; 56 (2): 217-26.
11. Banos JE et al: "Acceptability of visual analogue scales in the clinical setting: a comparison with verbal rating scales in postoperative pain". Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998; 11 (2): 123-7
12. Price DD et al: "The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain".
13. Wobig M. et al: "The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of Hylan G - F 20 and a lower-molecular- weight hyaluronan". Clin Ther 1999; 21 (9): 1549-1562
14. Jubb R.: "A multicentre study on structure modification with Hyalgan in OA". Abstract presented at the EULAR Fidia Satellite Symposium, Prague/Czech Rep., June 2001.