

VISCOSUPLEMENTACIÓN EN PACIENTES EN ESTADIOS INICIALES DE ARTROSIS DE RODILLA

Características del paciente

- ▶ Paciente 66 años.
- ▶ IMC 28,3.
- ▶ WOMAC inicial de 58.
- ▶ Gonartrosis bicompartimental grado KL II.

Introducción

La artrosis es la patología caracterizada por la alteración y la degradación del cartílago articular. Es la enfermedad más frecuente del aparato locomotor; hasta un 70% de los mayores de 50 años presentan signos radiológicos compatibles con artrosis¹. Afecta fundamentalmente al cartílago hialino, con degradación de la matriz extracelular, muerte de los condrocitos y pérdida final de su integridad. Existen también alteraciones patológicas del hueso subcondral y de la membrana y el líquido sinovial.

La rodilla es una de las articulaciones más frecuentemente afectada. Los determinantes más importantes de gonartrosis sintomática en la población adulta española son la edad, la obesidad con un índice de masa corporal (IMC) superior a 26 y el sexo femenino².

El diagnóstico de la gonartrosis es clínico y radiológico. La clasificación de Kellgren y Lawrence (K-L)³ es la más usada para la valoración radiológica de la artrosis. El cuestionario funcional *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC)⁴ sirve para valorar la situación clínica del paciente teniendo en cuenta un total de 24 ítems que implican el dolor, la rigidez y la capacidad funcional del paciente.

El tratamiento en las primeras fases de la enfermedad consiste en medidas conservadoras de control del dolor, analgésicos o antiinflamatorios, condroprotectores, rehabilitación y fisioterapia, y medidas de educación del paciente. Se acepta la indicación quirúrgica de una prótesis total de rodilla (PTR) en la gonartrosis primaria sintomática con un grado radiológico avanzado (K-L III o IV) sin mejoría tras un tratamiento médico previo.

El tratamiento con infiltraciones de ácido hialurónico intraarticular ocupa un lugar importante en el espacio que hay entre las medidas conservadoras, que muchas veces son poco eficaces, y los tratamientos quirúrgicos (artroscopia, osteotomía, artroplastia). La viscosuplementación con ácido hialurónico y derivados ha demostrado poder retrasar la cirugía de artroplastia total de rodilla²⁻⁸.

Aunque las recomendaciones de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)⁵ no se han pronunciado a favor de la utilización del ácido hialurónico en general, es importante destacar que puede ser debido a un análisis de efectividad sin diferenciar según el tipo de ácido hialurónico utilizado. Los estudios en gonartrosis con ácido hialurónico de alto peso molecular (hilano G-F 20) han demostrado efectividad y seguridad⁵.

En los estadios iniciales de gonartrosis sintomática (K-L II) podemos utilizar la viscosuplementación para mejorar el dolor y la función del paciente.

Caso clínico

Presentamos a una paciente de 66 años de edad con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 y apendicectomía. Su IMC es de 28,3.

La paciente trabajó como administrativa y no practica deporte habitualmente, aunque anda diariamente un total de 2 horas por terreno llano.

Consulta por dolor de la rodilla derecha al andar, de 4 meses de evolución, sin antecedente traumático relevante. El dolor aumenta al subir y bajar escaleras.

En reposo no refiere dolor. La paciente localiza el dolor en la cara externa de la rodilla derecha.

A la exploración física destaca una rodilla globulosa, con muslo cónico, tendencia al valgo y sin signos inflamatorios relevantes. Balance articular de 0-130°. Presenta dolor a la subluxación patelar con palpación de la faceta externa. Dolor a la hiperflexión. También presenta dolor a la palpación del cóndilo femoral externo y signo de McMurray externo positivo. Rodilla estable. No se evidencia bloqueo articular.

Realizamos radiografías de ambas rodillas en proyecciones anteroposterior y lateral, axiales de rótula a 60° de flexión, Schuss y telemetría. Se evidenció un *genu valgo* derecho, con pinzamiento parcial de la faceta externa rotuliana y osteofito externo (Figuras 1 y 2). El índice de WOMAC inicial de la paciente fue de 58 puntos.

Valorando la historia clínica y las diferentes proyecciones, se diagnosticó a la paciente de gonartrosis derecha bicompartimental K-L grado II en el compartimento femorotibial externo y femoropatelar. Ante el diagnóstico se optó inicial-

Figura 1.



Figura 2.



mente por un tratamiento conservador con antiinflamatorios no esteroideos y un programa de rehabilitación adecuado. Tras 2 meses con este tratamiento la mejoría sintomática inicial fue discreta, obteniendo un WOMAC de 54, por lo que se le propuso el tratamiento con una infiltración de viscosuplementación con ácido hialurónico de alto peso molecular (hilano GF-20) de 6 ml. La infiltración se realizó bajo medidas de asepsia a través del portal suprapatelar externo.

Al mes de la infiltración se realizó un control en consultas en el que la paciente refirió sensación de “plenitud” articular los primeros 3 días, con mejoría sintomática ulterior. A los 6 meses del primer control en consultas la paciente presenta una mejoría sintomática importante, llegando a puntuar un WOMAC de 43, y no toma antiinflamatorios. Mantiene los ejercicios isométricos y las pautas que le explicaron en rehabilitación. A 8 meses del primer control en consultas se ha decidido continuar con el tratamiento conservador y retrasamos la indicación de la PTR.

Discusión

La gonartrosis debe tratarse inicialmente modificando los hábitos de vida del paciente, controlando el IMC y mediante tratamiento conservador⁶. Si este falla, y la artrosis es importante, se puede plantear el tratamiento quirúrgico mediante artroplastia con prótesis; hay que tener en cuenta que, hoy en día, en España, el porcentaje de fracasos globales de la PTR ronda el 10% a los 10-15 años. Valorar la viscosuplementación en los estadios iniciales de la gonartrosis no solamente mejora los síntomas y la función de la rodilla, sino que además puede retrasar el momento de indicar la artroplastia.

El uso de ácido hialurónico para el tratamiento de la gonartrosis es controvertido según las guías clínicas actuales, como la de la AAOS⁵; no obstante, para los estadios iniciales de la gonartrosis, el ácido hialurónico podría tener un papel de cara a retrasar la PTR⁷.

Cabe destacar que no todos los ácidos hialurónicos son igualmente eficaces en su aplicación clínica. Según Ballester *et al.*⁸, el hilano G-F 20 tiene mejores resultados en el tratamiento de la gonartrosis.

Conclusión

En pacientes con un estadio de K-L inicial o moderado, en quienes no está indicada la PTR, el tratamiento con ácido hialurónico de alto peso molecular

como el hilano G-F 20 es una buena alternativa para mejorar el dolor y la capacidad funcional.

La viscosuplementación también puede realizarse en pacientes con artrosis más avanzadas, que rechazan la cirugía, que deben permanecer en lista de espera o con contraindicación para la prótesis.

Bibliografía

1. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350:503-8.
2. Alonso Carro G, Villanueva Blaya P. Aplicaciones clínicas y efectos terapéuticos de la viscosuplementación en la artrosis de rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2002;46:458-64.
3. Spector TD, Dacre JE, Harris PA, Huskisson EC. Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1107-10.
4. WOMAC - AUSCAN - Osteoarthritis Global Index. (Consultado el 12 de diciembre de 2017.) Disponible en: <http://www.womac.org/>
5. AAOS. Guidelines. (Consultado el 12 de diciembre de 2017.) Disponible en: <https://www.aaos.org/CustomTemplates/Content.aspx?id=6396>
6. Kawasaki T, Kurosawa H, Ikeda H, Takazawa Y, Ishijima M, Kubota M, *et al*. Therapeutic home exercise versus intraarticular hyaluronate injection for osteoarthritis of the knee: 6-month prospective randomized open-labeled trial. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. 2009;14:182-91.
7. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld J-P, *et al*. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:231-46.
8. Ballester-Alfaro JJ, Sánchez de la Flor MD, Portilla Huerta D. Retraso en la implantación de prótesis de rodilla en pacientes infiltrados con 6 milímetros de hilano G-F 20. Revisión de la evidencia y experiencia propia. *Journal of Cartilage Disease*. 2016;1:414.

DESCRIPCIÓN. El hilano G-F 20 se encuentra disponible en dos presentaciones: • **Synvisc®** (presentación de 2 ml). • **Synvisc-One®** (presentación de 6 ml). El Hilano G-F 20 es un fluido elastoviscoso, estéril y apirógeno, que contiene polímeros de hilano A e hilano B producidos a partir de un extracto aviar altamente purificado. Los hilanos son productos derivados del hialuronato (sal sódica de ácido hialurónico), constituidos por disacáridos repetidos de N-acetilglucosamina y glucuronato sódico. El hilano A tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6.000.000 y el hilano B es un gel hidratado. El hilano G-F 20 contiene hilano A e hilano B (8,0 mg ± 2,0 mg por ml) en solución fisiológica tamponada de cloruro sódico (pH 7,2 ± 0,3). **CARACTERÍSTICAS.** El hilano G-F 20 es biológicamente similar al hialuronato. El hialuronato es un componente del líquido sinovial responsable de su elastoviscosidad. Sin embargo, las propiedades mecánicas (elastoviscosas) del hilano G-F 20 son superiores a las del líquido sinovial y de las soluciones de hialuronato de concentración comparable. El hilano G-F 20 tiene una elasticidad (módulo de almacenamiento G') a 2,5 Hz de 111 ± 13 Pascales (Pa) y una viscosidad (módulo de pérdida G'') de 25 ± 2 Pa. Elasticidad y viscosidad del líquido sinovial de la rodilla de humanos de 18 a 27 años de edad medidas con un método comparable a 2,5 Hz son G' = 117 ± 13 Pa y G'' = 45 ± 8 Pa. La degradación de los hilanos en el organismo sigue la misma vía que el hialuronato y sus productos de degradación carecen de toxicidad. **INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO.** El hilano G-F 20: • Sustituye temporalmente y suplementa el líquido sinovial. • Es eficaz en cualquier estadio de la patología articular. • Es particularmente eficaz en pacientes que utilizan activa y regularmente la articulación afectada. • Su efecto terapéutico se debe a la viscosuplementación, un proceso mediante el cual se restaura el estado fisiológico y reológico de los tejidos de la articulación con osteoartritis. La viscosuplementación que se consigue mediante el tratamiento con hilano G-F 20 disminuye el dolor y las molestias, permitiendo una mayor amplitud de movimiento de la articulación. Estudios *in vitro* han demostrado que el hilano G-F 20 protege las células cartilaginosas contra ciertas lesiones físicas y químicas. **Synvisc** ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla, cadera, tobillo y hombro. **Synvisc-One** ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla. **CONTRAINDICACIONES.** • No deberá inyectarse hilano G-F 20 en la articulación cuando exista estasis venosa o linfática en el miembro respectivo. • El hilano G-F 20 no deberá utilizarse en articulaciones infectadas o intensamente inflamadas ni en pacientes que sufran enfermedades o infecciones de la piel en el área de aplicación de la inyección. **ADVERTENCIAS.** • No inyectar intravascularmente. • No inyectar en forma extraarticular o dentro de los tejidos y la cápsula sinovial. Efectos adversos, generalmente en el área de la inyección, han ocurrido después de la inyección extraarticular de **Synvisc**. • No debe utilizarse junto a desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias para la preparación de la piel ya que el hialuronato puede precipitarse en su presencia. **PRECAUCIONES.** • El hilano G-F 20 no debe utilizarse si se produce un gran exudado intraarticular antes de la inyección. • Como en todo proceso de invasión de articulación, se recomienda al paciente evitar toda actividad física intensa después de la inyección intraarticular y continuar con las actividades habituales pasados algunos días. • El hilano G-F 20 no ha sido probado en mujeres embarazadas ni en menores de 18 años. • El hilano G-F 20 contiene pequeñas cantidades de proteína aviar, por lo que no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad a dicha proteína. **EFFECTOS ADVERSOS.** • Efectos adversos que afectan al miembro inyectado: dolor transitorio, hinchazón y/o exudación en la articulación inyectada después de las inyecciones intraarticulares de hilano G-F 20. Tras la inyección intraarticular de **Synvisc** o **Synvisc-One** se han notificado casos de inflamación aguda, caracterizados por dolor, hinchazón, exudación y a veces calor y/o rigidez en la articulación. En el análisis del líquido sinovial se constata la existencia de líquido aséptico sin cristales. Esta reacción suele producirse en unos cuantos días como respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides intraarticulares y/o artroscópicos. El beneficio clínico del tratamiento es evidente después de dichas reacciones. • Los ensayos clínicos de **Synvisc-Synvisc-One** no han evidenciado ninguna infección intraarticular y son pocos los casos de los que se han informado durante el uso clínico de **Synvisc**. • También se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacción anafiláctica, reacción anafilatoide, choque anafilático y angioedema. La experiencia tras su comercialización ha identificado los siguientes efectos sistémicos que aparecen rara vez con la administración de **Synvisc**: erupción cutánea, urticaria, comezón, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, mareos, escalofríos, calambres, parestesia, edema periférico, malestar, dificultades respiratorias, enrojecimiento y tumefacción faciales. • En ensayos clínicos controlados con **Synvisc** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de efectos adversos sistémicos entre el grupo de pacientes que recibió **Synvisc** y el que recibió tratamientos de control. • En ensayos clínicos controlados con **Synvisc-One** se observó que el tipo de efectos adversos ocurridos y la frecuencia con que se detectaron eran similares en el grupo de pacientes que recibió **Synvisc-One** y el grupo tratado con placebo. **DOSFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.** • No utilice el hilano G-F 20 si el envase está abierto o deteriorado. • Utilice el contenido de la jeringa inmediatamente después de abrir el envase. • Retire el líquido o exudado sinovial antes de inyectar hilano G-F 20. • La inyección deberá realizarse a temperatura ambiente. • Para extraer la jeringa del envase (o bandeja), sujétela por el cuerpo, sin tocar el émbolo. • La administración debe realizarse en condiciones asepticas, teniendo especial cuidado al abrir el tapón de la punta de la jeringa. • Gire el tapón gris antes de tirar del mismo para evitar pérdidas del producto. • Utilice una aguja de tamaño adecuado. • **Synvisc**, calibre 18 a 22. Elija una aguja de longitud apropiada en función de la articulación que vaya a tratar. • **Synvisc-One**, calibre 18 a 20. • Para asegurar un sellado hermético y prevenir pérdidas durante la administración, asegure la aguja correctamente mientras sostiene con firmeza el adaptador Luer de la jeringa. • No apriete excesivamente ni haga palanca al fijar la aguja o al extraer su protector, ya que podría romperse la punta de la jeringa. • Inyecte únicamente en el espacio sinovial recurriendo, si es necesario, a una orientación adecuada, como la fluoroscopia, especialmente en articulaciones tales como la cadera y el hombro. • El contenido de la jeringa es para un solo uso. Las instrucciones de dosificación recomendadas indican que debe inyectarse el volumen completo de la jeringa (2 ml para **Synvisc** y 6 ml para **Synvisc-One**). • No reutilice la jeringa ni la aguja. La reutilización de jeringas, agujas y/o cualquier producto de una jeringa usada puede comprometer la esterilidad del producto, causar su contaminación y/o perjudicar el tratamiento. • Cuando utilice guía fluoroscópica, puede emplear un agente de contraste iónico o no iónico. No debe utilizarse más de 1 ml de agente de contraste por cada 2 ml de hilano G-F 20. • No reesterilice el hilano G-F 20. **POSOLÓGIA Y DOSIS MÁXIMA RECOMENDADA.** El régimen de dosis de hilano G-F 20 depende de la articulación que se esté tratando. **Osteoartritis de rodilla: Synvisc.** El régimen de tratamiento recomendado consiste en una serie de tres inyecciones de 2 ml en la rodilla, con una semana de separación entre ellas. Para obtener el máximo efecto, es esencial la administración de la serie completa, es decir, las tres inyecciones. La dosis máxima recomendada es de seis inyecciones en 6 meses y con un mínimo de 4 semanas entre regímenes de tratamiento. **Synvisc-One.** El régimen de tratamiento recomendado es una inyección de 6 ml en la rodilla, que puede repetirse a los 6 meses si los síntomas del paciente lo exigen. **Osteoartritis de cadera / tobillo / hombro: Synvisc.** El régimen de tratamiento inicial recomendado es una sola inyección de 2 ml. Sin embargo, si tras esa inyección no se logra el alivio sintomático adecuado, se recomienda aplicar una segunda inyección de 2 ml. Los datos clínicos han demostrado que los pacientes se benefician de esta segunda inyección si se administra entre uno y tres meses después de la primera. **DURACIÓN DEL EFECTO.** El tratamiento con hilano G-F 20 únicamente afecta a la articulación inyectada, no produce efectos sistémicos generales. **Synvisc.** En general, se ha informado de que la duración del efecto en pacientes que responden al tratamiento es de hasta 26 semanas, si bien se han observado períodos más cortos y más largos. Sin embargo, los datos clínicos prospectivos de pacientes con osteoartritis de rodilla han demostrado que, tras aplicar una única serie de tres inyecciones de **Synvisc**, los beneficios del tratamiento se han prolongado hasta 52 semanas. **Synvisc-One.** Los datos de algunos ensayos clínicos prospectivos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción del dolor hasta 52 semanas después de una única inyección de **Synvisc-One** además de mejoras relacionadas con la rigidez y la capacidad funcional. Los datos clínicos de un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción estadística y clínicamente significativa del dolor en comparación con el placebo. Se trató a un total de 253 pacientes (124 recibieron **Synvisc-One** y 129 recibieron placebo). En el transcurso de 26 semanas, los pacientes que habían recibido **Synvisc-One** demostraron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 36%, mientras que los pacientes en el grupo que recibió placebo presentaron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 29%. Otros datos clínicos prospectivos procedentes de dos estudios multicéntricos abiertos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado mejoras estadísticamente significativas en el alivio del dolor en comparación con el valor inicial hasta 52 semanas después de una única administración de **Synvisc-One**. En el primer estudio, 394 pacientes que recibieron **Synvisc-One** demostraron un cambio estadísticamente significativo en la subpuntuación WOMAC A1 (dolor al caminar) (-28 ± 19,89 mm en una EVA de 100 mm) en relación con el valor inicial durante 26 semanas. Además, se observaron cambios estadísticamente significativos en relación con el valor inicial en las puntuaciones WOMAC A1, WOMAC A, B y C en los seis períodos de observación entre las semanas 1 y 52, lo cual demuestra mejoras en el dolor al caminar y en el dolor (WOMAC A1: -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A: -29,18 ± 19,155 mm), la rigidez (WOMAC B: -25,77 ± 22,047 mm) y la capacidad funcional (WOMAC C: -25,72 ± 19,449 mm) durante 52 semanas. En el segundo estudio, 571 pacientes que recibieron **Synvisc-One** demostraron una mejora estadísticamente significativa en el dolor durante 26 semanas, según la medición mediante un cuestionario verbal del dolor (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). La evaluación media del dolor mejoró de 3,20 en el momento inicial a 2,24 en la visita de la semana 26 y un 64,6 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor. Los criterios de valoración secundarios mostraron una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones VPQ en todos los momentos de observación desde la semana 1 hasta la 52, con puntuaciones VPQ en descenso de 3,20 en el momento inicial a 2,26 en la visita de la semana 52. Un 61,5 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor. **CONTENIDO POR ML** (hilano G-F 20) 1 ml de **Synvisc** contiene: hilano 8,0 mg; cloruro sódico 8,5 mg; fosfato disódico hidrogenado 0,16 mg; fosfato sódico dihidrogenado 0,04 mg; agua para inyección c.s. **PRESENTACIÓN.** El contenido de cada jeringa es estéril y apirógeno. Conserve a una temperatura de entre 2°C y 30°C. No congele. **Synvisc** se presenta en jeringas de vidrio de 2,25 ml, que contienen 2 ml de hilano G-F 20. **Synvisc-One** se suministra en una jeringa de vidrio de 10 ml con 6 ml de hilano G-F 20. **INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES.** Antes de la inyección, informe al paciente de que **Synvisc** y **Synvisc-One** están compuestos por ácido hialurónico altamente purificado de origen aviar.



SYNVISC®



Aproximadamente el **90% de los pacientes** presentó mejoras tras la administración¹.



Con **alto peso molecular** y propiedades semejantes al líquido sinovial de un **individuo joven y sano**^{2,3}.



Eficacia a 12 meses con 1 inyección de Hylano GF-20^{4,6}.



Con más de **30 años de experiencia** y más de **280 estudios** publicados⁷.



1. Kemper F, Gebhardt U, Meng T, et al. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8):1261-9. **2.** Stitik T, et al. Synvisc in knee osteoarthritis. *Future Rheumatol.* 2008;3(3):215-22. **3.** Frampton JE. Hylan G-F 20 single-injection formulation. *Drugs Aging.* 2010;27(1):77-85. **4.** Folleto informativo Synvisc y Synvisc One. **5.** Pal S, et al. Long-Term (1-Year) Safety and Efficacy of a Single 6-mL Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *The Open Rheumatology Journal.* 2014;8:54-68. **6.** Wagner JP, Bonacker G, Wolf H, Fromel M, Leonhardt K, Schulz A. Long term tolerability and effectiveness of a single injection of 6 ml hylan G-F 20 in 451 patients with knee osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl3):694. **7.** Embase.com [Base de datos online] - Palabras clave: "Synvisc" OR "Synvisc One" OR "HYLAN". Elsevier, RELX Intellectual Properties SA, 2018. [Consultado a 12 julio 2018] Disponible en: <https://www.embase.com>.