

Escenario clínico

Una paciente de 70 años con artrosis de rodilla consulta a su médico de familia ya que ha escuchado que las inyecciones intrarticulares con ácido hialurónico podrían proporcionarle alivio para su patología.

La señora es una mujer por lo demás sana, tratada con paracetamol, ejercicios, y sesiones de fisioterapia ocasionalmente. A pesar de estas medidas, durante estas últimas semanas el dolor y la limitación funcional la preocupan y le quitan calidad de vida, por lo que la paciente "quiere algo más efectivo".

Pregunta que generó el caso

En pacientes portadores de artrosis de rodilla (población), ¿la inyección intrarticular de ácido hialurónico (AH) (intervención) proporciona alivio para el dolor y/o mejora la funcionalidad de la articulación (resultado)?

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en MEDLINE limitando a revisiones sistemáticas o meta-análisis y empleando como palabras clave "hyaluronic acid" "knee osteoarthritis". Se recuperaron 8 citas de las cuales una pareció adecuada para responder la pregunta.

El ácido hialurónico

El AH es un gran glucosaminoglicano compuesto por repeticiones de un disacárido de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina; y se encuentra naturalmente en el líquido sinovial.

La inyección intrarticular en la artrosis de rodilla ha sido aprobada por la FDA en 1997 y tiene un alto costo.

Sin embargo la verdadera eficacia de este tratamiento es controvertida.

El Colegio americano de Reumatólogos ha recomendado su uso en pacientes con alto riesgo de sangrado digestivo, como alternativa al tratamiento por vía oral. Sin embargo no existen datos contundentes acerca de si este tratamiento trae alivio a los pacientes.

En revisiones acerca de esta modalidad terapéutica, los autores critican la calidad metodológica de los estudios que han evaluado el AH.

Esto ha motivado, probablemente, la realización del meta-análisis que se resume a continuación.

Resumen de la evidencia

Lo GH, La Valley M, McAlindon T, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in the treatment of Knee Osteoarthritis A meta-analysis. *JAMA* 2003; 290:3115-3121.

Objetivo: evaluar la eficacia de la inyección intrarticular con AH en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla.

Búsqueda de estudios: los autores buscaron ensayos en humanos en MEDLINE desde 1966 hasta febrero de 2003 y en el Registro de ensayos controlados de Cochrane. Los términos empleados para la búsqueda fueron "osteoarthritis, osteoarthritis or degenerative arthritis AND hyaluronic acid, Hyalgan, Synvisc, Artzal, suplasyn, BioHy or Orthovisc".

También se buscaron manuscritos citados en la bibliografía y resúmenes de encuentros científicos del Colegio Americano de Reumatólogos desde 1986 hasta 2002. Para intentar encontrar información no publicada, se contactaron los autores de los estudios incluidos a fin de que informaran acerca de la existencia de ensayo no publicados.

Criterios de inclusión: se incluyeron estudios en inglés y otros idiomas. Debían ser aleatorizados controlados simple o doble ciego. Los estudios debían comparar la inyección intrarticular de AH administrado al menos semanalmente por tres semanas (tal como recomienda el fabricante) contra inyección intrarticular de placebo en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Los estudios debían evaluar el nivel de dolor y este resultado debía ser reportado con algún sistema recomendado por la Osteoarthritis Research Society. Estos sistemas de reporte de dolor se exponen a continuación.

1. Puntaje de dolor de rodilla global (escala visual análoga o escala de Likert*)
2. Dolor de rodilla al caminar (escala visual análoga o escala de Likert*)
3. Western Ontario and Mc Master Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index
4. Lequesne index
5. Dolor de rodilla durante actividades diferentes a caminar (escala visual análoga o escala de Likert*).

Los estudios debían tener un seguimiento mínimo de dos meses para ser incluidos en el meta-análisis y una tasa de pérdida de seguimiento inferior al 50%.

Extracción de datos: dos revisores independientes extrajeron los datos de los estudios empleando formularios estandarizados. Cuando un estudio reportó el resultado con dos escalas diferentes, se empleó para el análisis la que más favorecía el tratamiento activo. Cuando los dos revisores no estaban de acuerdo, las diferencias se dirimieron por consenso.

Se emplearon tests estadísticos para evaluar los resultados, la heterogeneidad* entre estudios y el funnel-plot* para evaluar el sesgo de publicación*.

Resultados

Se encontraron 57 artículos y resúmenes potencialmente relevantes. De los 35 excluidos, 21 no usaban placebo como comparador, cinco no tenían una medición de resultado apropiada, cuatro eran publicación duplicada, tres no tenían datos extraíbles, uno era una revisión y 1 no empeló el número suficiente de inyecciones. 22 ensayos cumplieron criterios de inclusión.

La tasa de pérdida global de todos los estudios fue del 12.4% con

2927 pacientes (2949 rodillas) aleatorizados. 17 estudios fueron financiados por la industria. Hubo heterogeneidad significativa entre los estudios. Los autores fijaron que un tamaño de efecto de 0.2-0.5 era considerado pequeño (es el efecto equivalente de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el del paracetamol en los ensayos de artrosis de rodilla). Un tamaño del efecto de más de 1 se consideraría grande. El reemplazo de rodilla presenta un tamaño del efecto entre 1 y 1.8.

Cuando se incluyeron todos los estudios, el efecto de la inyección de AH vs. placebo fue de 0.32 (IC 95% 0.17-0.47) consistente con un tamaño de efecto pequeño. Cuando se sacaron del análisis los ensayos con AH con mayor peso molecular, el tamaño del efecto decreció a 0.19 (IC 95% 0.10-0.27).

El funnel plot* mostró una marcada asimetría en concordancia con el test de Egger* ($p=0.07$, nivel de significancia 0.10). El efecto en los ensayos no publicados fue de 0.07 (IC 95% -0.15 a 0.28) reforzando la presencia de sesgo de publicación*. Sólo 7 ensayos proveyeron datos por intención de tratar*.

Conclusión de los autores

El AH tiene un pequeño efecto cuando se lo compara con placebo intrarticular. La presencia de sesgo de publicación* sugiere que aún este pequeño efecto podría estar sobreestimado. Cuando se compara con AH de menor peso molecular, el de mayor peso podría ser más efectivo en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, pero la heterogeneidad* de estos estudios limita las conclusiones definitivas.

Comentario y recomendaciones

Si nos basamos en los resultados de este meta-análisis, la inyección intrarticular de AH tiene, como mucho, un efecto modesto en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Este efecto sería similar al

de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el paracetamol, efecto que permanece controvertido. Si a esto le sumamos el sesgo de publicación*, parece claro que el tamaño del efecto está sobrevalorado.

Se debe remarcar que todos los ensayos incluidos reportaban en sus intervalos de confianza el valor de nulidad consistente con la ausencia de efecto, otra vez reforzando la idea de pequeño efecto o no efecto.

Dos estudios reportaron un tamaño de efecto similar al del reemplazo de rodilla. A la luz del resto de los resultados, esto no parece muy realista.

Dos de los ensayos incluidos tuvieron una tasa de pérdida de seguimiento de 40.3 y 26.1% y sólo reportaron resultados de los participantes que completaron el ensayo, aumentando la preocupación acerca del resultado reportado.

Uno de los ensayos incluidos no reportó cuántos sujetos se perdieron del seguimiento. Sin embargo fue incluido ya que fue uno de los cuales la FDA se basó para aprobar el AH. Este es uno de los ensayos que reportó un tamaño de efecto similar al reemplazo de rodilla.

Se debe remarcar que la mayoría de los ensayos fueron financiados por la Industria y está bien documentado que este tipo de trabajos es más probable que arrojen resultados favorables al tratamiento².

Es probable que muchos médicos tengan el reporte anecdótico del alivio de los síntomas en pacientes que hayan recibido AH intrarticular. Debe remarcarse que es bien conocido el efecto placebo de cualquier inyección intrarticular³. Una fortaleza del presente estudio es haber incluido sólo ensayos contra placebo intrarticular. La recomendación del empleo de AH debería ser cuidadosamente evaluada y habría que contar con nuevos ensayos independientes para aclarar el punto acerca de su eficacia, si el AH de mayor peso molecular es superior al de menor peso y si existe algún grupo de pacientes que podría ser beneficiado.

Hasta que estos puntos se resuelvan, es conveniente emplear para el tratamiento de la artrosis de rodilla los tratamientos que cuentan con mejor evidencia.

* ver glosario

Dra. Karin Kopitowski [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias:

1. Brandt KD, Smith GN, Simos LS. Intra-articular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000;43:1192-1203
2. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. Systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-1170.
3. Kirwan J. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee? *Knee.* 2001;8:93-101.

