

ARTÍCULO ORIGINAL**Hilano en Osteartrosis de Rodilla**

Dr. Luis E. Sanz C.,*** Dr. Alberto J. Serrano F.,*** Dr. Federico Fernández Palazzi,* Dr. Tito Fraute**
 Dra. Carla Figueira,**** Dra. Ruth Valdivia****

Dr. Luis E. Sanz C., Dr. Alberto J. Serrano F., Dr. Federico Fernández Palazzi, Dr. Tito Fraute, Dra. Carla Figueira y Dra. Ruth Valdivia.
Hilano en Osteoartrosis de Rodilla.
 Revista Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Vol. 32, Nº 1, Marzo 2000.

RESUMEN

Estudio clínico controlado concurrente, de cuatro semanas de duración, con el objetivo de comparar pacientes con artrosis de rodilla, tratando a 10 pacientes con hilano G-F20 intra-articular (tres dosis) con un grupo control de 10 pacientes con un placebo (Solución Fisiológica); y determinar la eficacia del hilano; así como la dosis a utilizar para disminuir el dolor y mejorar el rango de movilidad de la rodilla. Los parámetros clínicos se evaluaron a los 0, 7, 14, 21 y 28 días. En el grupo en tratamiento con hilano hubo disminución progresiva del dolor a partir de la primera dosis, la cual se incrementó a partir de la tercera dosis ($p < 0,007$); y mejoría de la flexión máxima a partir de la segunda dosis ($p < 0,007$); mejorando aún más con la tercera dosis ($p < 0,007$). La disminución del dolor y el incremento del rango de movilidad de la rodilla durante todo el estudio en el grupo en tratamiento con hilano fue menor que para el grupo control ($p < 0,0001$). El hilano GF-20 es efectivo para el tratamiento de los pacientes con artrosis de rodilla y los beneficios se evidencian con un esquema de tratamiento de tres dosis intra articulares administradas semanalmente.

PALABRAS CLAVE

Artrosis, Hialuronano, Hilano, Viscosuplementación.

ABSTRACT

A clinical study concurrently controlled, with four weeks duration, was made with the purpose of comparing patients presenting knee arthrosis and treated with "hilano G-F 20 intraarticular" (three doses), with a control group, treated with a placebo (physiologic solution); to determine the efficiency of hilano; as well as the doses that should be administrated in order to diminish pain and improve the range of knee mobility. The clinical parameters were evaluated at 0, 7, 14, 21, and 28 days. The group treated with hilano presented a progressive diminish of pain stating on the first dose, which increased on the third dose ($p < 0,007$); and the maximum flexion improve ocurrent on the second dose ($p < 0,007$). The diminution of pain and the increase on the knee mobility range during the entire study on the group treated with was less than for the control group ($p < 0,0007$). The hilano G-F- 20 is effective for the treatment of patients with knee arthrosis and the benefits are evidenced in a three weekly doses administered intrarticulary.

KEY WORDS

Arthrosis, Hialuronano, Hilano, Viscosuplementation.

INTRODUCCIÓN

La Artrosis puede ser considerada un trastorno mecánico focal que termina destruyendo, primero, el cartílago articular, y de ahí el hueso. Los condrocitos articulares humanos adultos no parecen tener capacidad de mitosis;¹ incluso parece improbable una res-

puesta celular reactiva efectiva a la destrucción incipiente de la matriz, en vista de la extrema lentitud del recambio de colágeno en el cartílago y la complejidad de la organización de las fibras en este tejido.^{2,3} Por ende, la verdadera curación de las úlceras de cartílago y regresión de la fibrilación no parecen ser posibilidades terapéuticas realistas.

Si bien no puede haber verdadera curación, existe la posibilidad de curación por formación de cicatriz. En consecuencia, las superficies óseas expuestas pueden ser recubiertas por fibrocartílago funcionalmente útil. Estos hechos implican que para lograr la curación por fibrocartílago, deben existir dos condiciones:

1) La esclerosis ósea no debe estar muy avanzada o, de lo contrario, se deben practicar hendiduras qui-

* Jefe de la Unidad de Ortopedia Infantil del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Vargas de Caracas.

** Adjunto del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Vargas de Caracas.

*** Residente del Post-grado de Traumatología y Ortopedia del Hospital Vargas de Caracas.

**** Médico Cirujano. Residente. Unidad de Neuro-ortopedia 57 Chuao, Caracas. Modificado de la Tesis de Grado, sobre el mismo tema, del Dr. Luis E. Sanz, presentado el 3 de diciembre de 1999, Tres Épocas.

Aceptado Enero 2000

2) Se deben eliminar las altas presiones de contacto responsables en primera instancia de la destrucción del cartílago para preservar el tejido de granulación que alcanza la superficie.⁴

La Artrosis Monoarticular es una situación en la que la reacción articular frente a algún agente nocivo produce incongruencias en su superficie. Entre las causas más comunes de este tipo suelen señalarse: Trastornos mecánicos, infección piógena, anomalías congénitas, coxa plana; desprendimiento epifisiario, *genus valgus*, *genus varus* y fractura intraarticular.⁵ En la artrosis de rodilla la etiología es fundamentalmente mecánica, (sobrepeso o *varo/valgo*), lo que significa en las personas obesas una sobrecarga del cartílago articular. El daño inicial se hace a nivel del cartílago de revestimiento.⁶ Estos factores tanto mecánicos como bioquímicos propician el incremento de las enzimas proteolíticas sintetizadas por los condrocitos y favorecen la degradación del cartílago. Esta degradación origina a su vez la liberación de productos de proteólisis del cartílago que genera una inflamación del tejido sinovial.⁷

El ácido hialurónico, glicosaminoglicano que es el principal componente del fluido sinovial, es sintetizado en la articulación, parcialmente degradado en la cápsula articular, y llevado por los nodos linfáticos a la circulación en general.⁸ Tomando en cuenta sus propiedades viscosuplementarias se utiliza corrientemente en la inyección intraarticular como tratamiento de la osteoartritis.⁹

El líquido sinovial, de composición similar al suero sanguíneo pero con un contenido reducido de proteínas y enriquecido con hialuronano, desempeña un importante papel en el transporte de los metabolitos y por lo tanto del metabolito del cartílago y la lubricación articular.¹⁰ Cuando se soporta una carga, el líquido sinovial que transporta los nutrientes, sobre todo la glucosa, se ve forzado a atravesar la matriz intercelular del cartílago y dirigirse a los condrocitos y cuando se libera la presión articular, el líquido sinovial regresa al espacio articular.^{11,12}

En el caso de la artrosis, la viscosidad del tejido sinovial es sustancialmente menor que en una articulación normal debido a: reducción del peso molecular del hialuronano, reducción de la concentración de hialuronano y disminución de la interacción entre las moléculas de hialuronano.^{11,13}

Los hilanos constituyen una nueva familia de biopolímeros derivados del hialuronano pero con mayor peso molecular. Las propiedades reológicas (viscosidad, elasticidad, solubilidad, pseudoplasticidad, etc.) de los hilanos son superiores a las de la molécula nativa hialuronano y su biocompatibilidad es similar a la

de los hialuronanos altamente purificados. La viscosuplementación con hilano devuelve al líquido sinovial sus propiedades protectoras naturales: recuperando la elasticidad y viscosidad, reduciendo el dolor y aumentando la movilidad, restableciendo la homeostasis del metabolismo articular y favoreciendo las condiciones para la síntesis de hialuronano fisiológico.

La viscosuplementación consiste en la administración de inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronano o sus derivados¹² y tiene como objetivo la recuperación de las propiedades reológicas del líquido sinovial alterado, restableciendo la homeostasis en la articulación artrósica, aliviando el dolor y proporcionando una mayor movilidad a la articulación. El preparado viscoelástico se comporta como un implante sinovial. Se ha demostrado en estudios en animales que este implante fluido (o parte de él) permanece en la articulación por espacio de algunas horas (en el caso de los preparados de hialuronano intacto) o hasta varios días (en el caso del hialuronano entrecruzado). Si se amplía el tiempo real de permanencia del producto de viscosuplementación, los efectos clínicos beneficiosos pudiesen persistir durante meses, ya que este proceso normalizaría la homeostasis sinovial y mejoraría las propiedades elásticas del hialuronano producido por el organismo.

El objetivo del presente trabajo es determinar la eficacia del hilano G-F20 en artrosis de rodilla; así como la dosis adecuada a utilizar semanalmente para obtener la disminución del dolor y mejorar el rango articular de la rodilla.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio clínico controlado concurrente mediante asignación al azar, de cuatro semanas de duración; con el objetivo de comparar un grupo de pacientes tratados con hilano G-F20 intraarticular con un grupo control, tratado con un placebo (Solución fisiológica).

Se admitieron 20 pacientes de ambos sexos, con edades entre 40 y 70 años con diagnóstico de osteoartritis de rodilla. Se excluyeron del estudio pacientes embarazadas, con enfermedades severas o afecciones que pudieran interferir en la evaluación de las rodillas, que estuvieran recibiendo AINES en los quince días previos al estudio, que hubieran recibido terapia intraarticular en la rodilla a estudiar, que estuviesen en fisioterapia y rehabilitación, que tuvieran una infección de la cual pudiera derivar un cuadro artrítico.

Los pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión fueron clasificados al azar, en dos grupos:

- a) **Grupo A (tratamiento):** Diez pacientes a los que se les practicó tres inyecciones articulares de 2 cc con una aguja de 18 a 22 G en una de sus rodillas, de hilano G-F20, administradas una vez por semana.
- b) **Grupo B (control):** A diez pacientes se les practicó tres inyecciones articulares de 2 cc con una aguja de 18 a 22 G en una de sus rodillas, de solución salina fisiológica, administradas una vez por semana.
- Los parámetros clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento en los días 0 (Pre-tratamiento), 7, 14, 21 y 28; fueron:

- a) Intensidad del dolor durante los movimientos de bipedestación (actividades cotidianas normales), cuantificado mediante una escala visual análoga horizontal (EVA) de 100 mm, cuyo extremo izquierdo se definía como "ausencia del dolor" y el derecho como "dolor muy severo".
- b) Movilidad articular, medida con un goniómetro, y expresada en grados de flexión y extensión máximas.

Debido a que la muestra no está uniformemente distribuida y a lo reducido de la misma, se utilizaron pruebas no paramétricas para el análisis estadístico, estableciéndose un límite de significación de $p < 0,05$ para todas las evaluaciones:

- a) Las diferencias entre las mediciones relacionadas con dolor y movilidad articular en referencia a inicio y etapas del estudio en conjunto, fueron evaluadas para cada grupo mediante análisis de varianza de dos direcciones de Friedman.
- b) Las diferencias entre las mediciones relacionadas con dolor y movilidad articular en referencia al inicio y cada etapa del estudio por separado, se evaluaron para cada grupo mediante la prueba de rangos señalados de Wilcoxon.
- c) Las comparaciones entre los grupos para el inicio y final del estudio en base a dolor articular, grados de flexión y extensión, se evaluó utilizando la prueba de suma de rangos ordenados de Mann-Whitney-Wilcoxon.

RESULTADOS

La media de edad para el grupo A (tratamiento) fue de $61,9 \pm 7,49$ años, y para el B (control) de $62,30 \pm 8,70$ años.

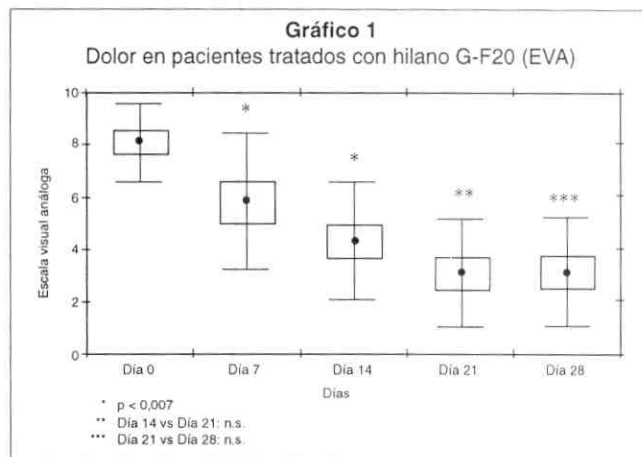
No existen diferencias entre los valores promedio de la escala visual análoga para el dolor durante la bipedestación, grados de flexión y extensión máximas durante el inicio del estudio, en ninguno de los dos grupos. (Tabla 1).

| | Dolor | Flexión | Extensión |
|---------------|--------------|----------------|------------------|
| Día 0 | 8,10 ± 1,52 | 103 ± 8,23 | 9,30 ± 3,83 |
| Día 7 | 5,85 ± 2,56 | 113,30 ± 8,10 | 7,40 ± 3,13 |
| Día 14 | 4,29 ± 2,24 | 117,50 ± 8,58 | 5,20 ± 4,54 |
| Día 21 | 3,10 ± 2,07 | 121 ± 9,24 | 4,20 ± 4,57 |
| Día 28 | 3,10 ± 2,05 | 120 ± 9,90 | 4,21 ± 4,58 |

En el grupo control no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la intensidad del dolor, ni en la flexión y extensión máxima de la rodilla dependiente del número de dosis de solución fisiológica.

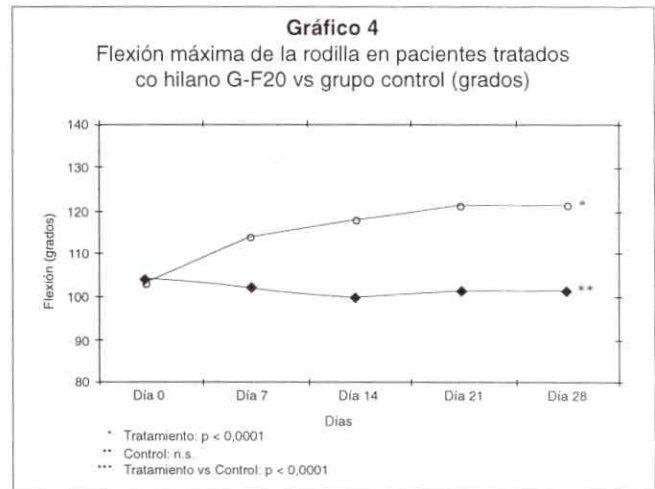
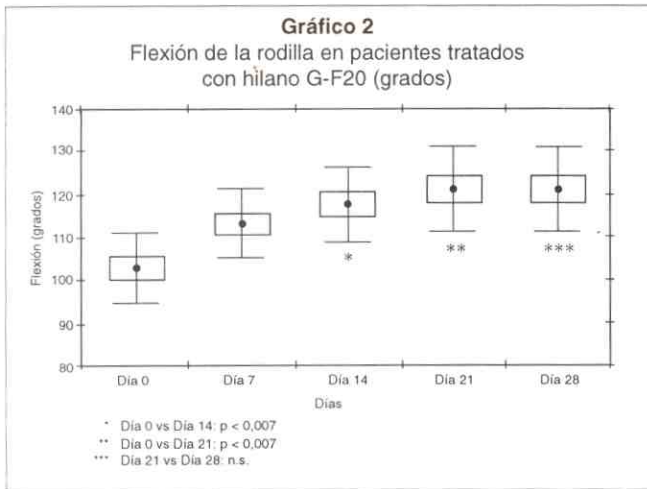
En el grupo en tratamiento con hilano G-F20 hubo una disminución progresiva e importante del dolor, dependiente del tiempo, a partir de la primera dosis, la cual incrementó su diferencia a partir de la tercera dosis ($p < 0,007$), la cual se mantuvo durante la evaluación a los 28 días. (Gráfico 1).

Se observó una mejoría de la flexión máxima de la rodilla, dependiente del tiempo, en el grupo en tratamiento a partir de la segunda dosis de hilano G-F20 ($p < 0,007$), mejorando aún más con la tercera dosis intraarticular ($p < 0,007$) y manteniéndose hasta la cuarta semana. (Gráfico 2).

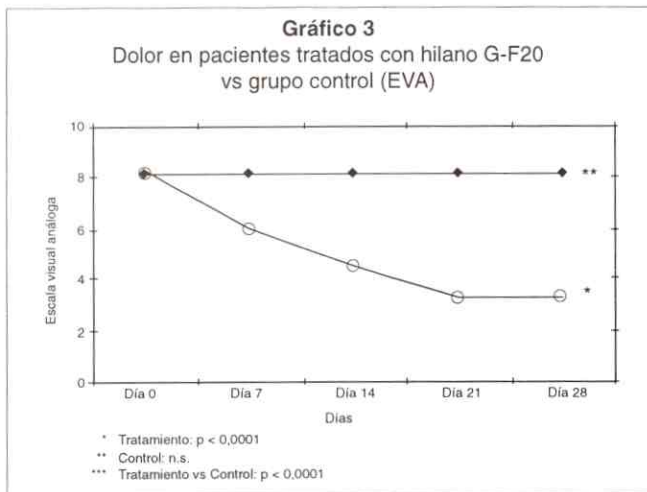


Considerándose los cambios en el rango articular para la extensión de la rodilla, en el grupo en tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

El promedio determinado para el dolor durante la bipedestación por medio de la escala visual análoga, así como para los grados de flexión y extensión máximas



de la rodilla durante todo el estudio en el grupo en tratamiento con hilano G-F20 fue significativamente menor ($p < 0,0001$) que para el grupo control, en el cual no se observaron variaciones significantes. (Gráficos 3 y 4).



DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio demuestran claramente que la viscosuplementación con hilano G-F20 reducen rápida y significativamente el dolor, e incrementan la movilidad de la rodilla artrósica, además de haber sido bien tolerado y no haber presentado, ninguno de los pacientes, reacciones adversas.

Se demostró efectividad en el tratamiento para uno de los parámetros con una dosis de hilano intraarticu-

lar (dolor), pero la utilización de tres dosis intraarticulares de hilano, resultó ser significativamente más efectiva que dos dosis para la disminución del dolor y el incremento de la flexión articular.

Al no evidenciarse cambios significativos en la intensidad del dolor, ni grados máximos de flexión y extensión de la rodilla durante la cuarta semana desde el inicio del tratamiento en comparación con la evaluación posterior a la aplicación de la tercera dosis intraarticular de hilano, demuestran que el uso de tres dosis son suficientes para el alivio temporal de los pacientes con artrosis de las rodillas.

El hilano como terapia de viscosuplementación es efectiva para el tratamiento de los pacientes con artrosis de rodilla y los beneficios se evidencian con un esquema de tratamiento de tres inyecciones intraarticulares de hilano administradas semanalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stockwell RA, Meachim G.: The Chondrocytes. In Adult Articular Cartilage. Freeman M AR. Pitman Medical, Tubridge Wells, England: 113, 1979.
2. Meachim G, Stockwell RA: The matrix. In Adult Articular Cartilage. Freeman M AR. Pitman Medical, Tubridge Wells, England: 10, 1979.
3. Muir IHM: Biochemistry. In Adult Articular Cartilage. Freeman M AR. Pitman Medical, Tubridge Wells, England: 187, 1979.
4. Freeman M AR. Patología Quirúrgica de la artrosis y la artritis. En Cirugía de la Rodilla. Insall J. Médica

- Panamericana, Buenos Aires. Tomo 1, 19:598-617, 1994.
5. Greer R E. Trastornos no traumáticos diversos. En Campbell Cirugía Ortopédica. Crenshaw A H. Médica Panamericana, Buenos Aires. Tomo 1, 37:998-1066, 1990.
 6. Ramos V J. Ortopedia por regiones. En Elementos de Traumatología. Ramos V J. Ediciones, Científico-Técnicas Americanas, Buenos Aires. Tomo 1, 9(11): 449-543, 1976.
 7. Pelletier JP, Martel Pelletier J. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. J Rheumatol. 20 (Suppl 39):19-24, 1993.
 8. Engstrom L A. Hyaluronan in joint disease. J Intern Med. 242(1):57-60, 1997.
 9. Listrat V, Ayrat X Osteoarthritis-Cartilage. 5(3):153-160, 1997.
 10. Pozo MA, Balazs EA. Reduction of sensory responses to pasive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. Exp Brain Res. 116(1) 3-9, 1997.
 11. Miehke RK. Arthrose Grundlagen, Klinik and therapie in Uberblick. En Programmierte Medizin fur die individuelle arztliche Fortbildung, jahrgang II. Verlag Gmbh. Frankfurt am Main. 3-10, 1986.
 12. Weiss C, Band P. Musculoskeletal applications of hyaluronan and hylan. Clin Podiatric Med Sur. 12: 497-517, 1995.
 13. Balazs EA. Viscoelastic properties of hyaluronic acid and biological lubrication. Med Ctr J. 3(suppl): 255-259, 1968.