

EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTE-EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS DE RODILLA GRADO 1-2 Y ARTROSIS DE CADERA LEVE-MODERADA

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Directora Médica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Fecha del informe: 20 de abril 2011

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe del Servicio de Evaluación)

Investigadora: Lilisbeth Perestelo Pérez (Técnico del Servicio de Evaluación), Pedro Serrano Aguilar (Jefe del Servicio de Evaluación), Lidia García Pérez (FUNCIS), Renata Linertová (FUNCIS), Cristina Valcárcel Nazco (FUNCIS). Documentalista: Leticia Cuellar Pompa.

RESUMEN:

Tecnología Evaluada: Ácido Hialurónico Intraarticular (AH-IA)

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor y de la función articular en la artrosis de rodilla. Algunos derivados del ácido hialurónico también están indicados para el tratamiento del dolor y limitación de la movilidad en cambios degenerativos y traumáticos de otras articulaciones sinoviales.

Efectividad y Seguridad: La evidencia científica sobre la eficacia clínica del tratamiento con AH-IA en la **artrosis de rodilla y cadera** sigue siendo en la actualidad bastante controvertida. Esta incertidumbre se debe a la variabilidad de la calidad metodológica de los estudios, a los posibles sesgos de publicación y la falta de claridad de la significación clínica de los cambios reportados.

La mayoría de los metanálisis establecen que existen diferencias en relación con la **seguridad y efectividad del AH-IA** según la presentación de los productos (en función del peso molecular y sus concentraciones).

La evidencia científica disponible sobre la eficacia clínica del AH-IA para el **alivio del dolor** de personas con **artrosis de rodilla** muestra que el efecto del AH-IA es superior al placebo (inyecciones intra-articulares con solución salina), aunque los tamaños de efecto son generalmente pequeños (inferiores a 0,50). Las comparaciones del AH-IA frente a otros productos activos también ofrecen un tamaño del efecto pequeño (inferiores a 0,50). A favor de los corticosteroides a las 2 semanas (tamaño del efecto (TE): -0,39), con igual eficacia a las 4 semanas (TE: -0,01), con resultados a favor del AH-IA a las 8 semanas (TE: 0,22), 12 semanas (TE: 0,35) y 26 semanas (TE: 0,39) (*nivel de evidencia II, grado de recomendación B*).

En general, aunque en los análisis de resultados de los metanálisis no es posible diferenciar entre la eficacia clínica de los diferentes productos de AH-IA, la mayoría logran reducir el dolor (*nivel de evidencia I, grado de recomendación B*), pero con resultados contradictorios en relación con su eficacia sobre la funcionalidad.

No se dispone de evidencia científica de calidad que pruebe que el tratamiento con AH-IA retrase o evite la implantación de prótesis mecánicas en la articulación de la rodilla. La única información a favor disponible procede de series clínicas de casos no controladas.

Los efectos del tratamiento con AH-IA para la **artrosis de cadera leve-moderada** han sido menos investigados. Los resultados de una revisión no sistemática de la literatura apuntan

hacia una mejoría en el dolor y la función física (aunque las muestras de los estudios incluidos son pequeñas). El período de observación ha sido corto, con lo que no ha sido posible ver un cambio en la historia natural de la enfermedad. En la actualidad no hay evidencia científica suficiente que recomiende su uso para la artrosis de cadera leve-moderada.

Las evaluaciones económicas no prueban el coste-efectividad de AH-IA en pacientes con AO de rodilla grado 1-2. No existe esta información para OA de cadera.

Recomendaciones: Los resultados de este informe coinciden con las recomendaciones de la Academia Americana de Traumatología (AAOS) en que no es posible recomendar, de forma generalizada, el uso del IA-AH para el tratamiento de la artrosis de rodilla grado 1-2 y de la artrosis de cadera leve-moderada. En estos pacientes la viscosuplementación puede ser una opción prometedora pero se necesitan ensayos clínicos válidos con largo seguimiento que demuestren que esta opción es eficaz y coste-efectiva.

Se requieren estudios frente a comparadores activos, con muestras más amplias, mayor seguimiento y que aporten evaluaciones económicas para responder a las interrogantes clínicas y de gestión que aún no han sido clarificadas sobre la eficacia clínica y coste-efectividad del AH-IA.

ANTECEDENTES

La artrosis (OA) es la artropatía degenerativa que se produce como consecuencia de la alteración de las propiedades mecánicas del cartílago y del hueso subcondral, que con el paso del tiempo acaba afectando en mayor o menor grado a todas las estructuras articulares (cápsula y sinovial) y periarticulares (músculos y ligamentos). Es la enfermedad articular más frecuente en la población general y la causa más importante de discapacidad entre la población anciana de España y de otros países del mundo occidental, que genera un impacto significativo sobre la actividad diaria de los pacientes y su percepción del estado de salud [1].

Los síntomas principales son el dolor y los problemas en la función física. El tratamiento es fundamentalmente sintomático. Las medidas no farmacológicas son una parte esencial del plan terapéutico (p.ej., *ejercicio físico, fisioterapia, educación del paciente, etc.*), aunque a menudo es necesario utilizar fármacos para el alivio agudo del dolor y la mejora de la función física (p.ej., analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides).

Dentro de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en los últimos años para el tratamiento de la OA se encuentran otros fármacos sintomáticos de acción lenta en la OA (SYSADOA, de *symptomatic slow action drug osteoarthritis*), a los que se les atribuye la capacidad de controlar los síntomas de la enfermedad artrósica, y entre los que se encuentra la viscosuplementación intraarticular con ácido hialurónico.

Concretamente, la viscosuplementación con ácido hialurónico consiste en la administración de inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronato o sus derivados, que se define así porque se atribuye su efecto a una mejoría de la viscosidad y de las propiedades elásticas del líquido sinovial alterado.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El ácido hialurónico es un polisacárido glucosaminoglicano, localizado en el líquido sinovial y en el cartílago que favorece el mantenimiento de la integridad articular.

Existen diferentes derivados del ácido hialurónico, con diferentes procedencias y procesos de obtención, concentraciones, posologías y pesos moleculares; comercializados en España para uso terapéutico en humanos. Dos de ellos están registrados como medicamento (Hyalart®, Hyalgan®) y el resto (Adant®, Durolane®, Go-on®, Orthovisc®, Ostenil®, Synvisc®) están autorizados como productos sanitarios (implantes clínicos, clase III).

El hialuronato que se utiliza en terapéutica normalmente se extrae del cordón umbilical, cresta de gallo o cultivos bacterianos. El peso molecular de los ácidos hialurónicos intraarticulares (AH-IA) es variable y oscila ampliamente entre 500.000 D (daltons) y 6.000.000 D. También la concentración del hialuronato sódico es variable, la mayoría de los productos con concentraciones del 1%, y otros oscilan entre 0,8% (hilano GF-20; Synvisc®) y 1,5% (Orthovisc®). Aunque con todos se realiza una inyección intraarticular por semana, en algunos casos el tratamiento recomendado es de solo una infiltración (Durolane®), otros en cambio requieren de al menos tres inyecciones durante tres semanas (Orthovisc®, Synvisc®), o cinco durante cinco semanas (Adant®, Hyalgan®, Hyalart®).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Fármacos y Alimentos de Norteamérica (FDA) han aprobado el hialuronato sódico y el hilano G-F-20 en inyección intraarticular para el tratamiento del dolor de rodilla causado por artrosis [2,3]. Sin embargo, la Academia Americana de Traumatología (AAOS) en Diciembre de 2008 estableció que ellos no pueden recomendar el uso del AH-IA para pacientes con artrosis de rodilla leve o moderada, en base a la revisión de estudios con un nivel de evidencia científica de I y II.

Este informe pretende sintetizar la evidencia científica sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad del tratamiento con AH-IA para la artrosis de rodilla y de cadera.

OBJETIVOS DEL INFORME

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad del tratamiento con Ácido Hialurónico para la artrosis de rodilla grado 1-2 y de artrosis de cadera leve-moderada.
2. Determinar las posibles diferencias terapéuticas entre los distintos tipos de presentación comercial del Ácido Hialurónico.
3. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la posibilidad de que el tratamiento con el Ácido Hialurónico retrase o evite la implantación de prótesis mecánicas.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura a partir de la búsqueda especialmente orientada a estudios secundarios (revisiones sistemáticas y meta-análisis) y de otra documentación relevante (ensayos clínicos aleatorizados no incluidos en meta-análisis y evaluaciones económicas), sin restricción de fechas ni idiomas, en diferentes bases de datos electrónicas y meta-busadores (Cochrane Library; Medline; Embase). La búsqueda consistió en la combinación de los siguientes términos: (“arthritis” or “osteoarthritis” or “osteoarthrosis” or “degenerative arthritis”) and (“viscosupplementation” or “hyaluronic acid” or “hyaluronan” or “hyaluronate” or “Hyalgan” or “Synvisc” or “Orthovisc” or “Artzal” or “Durolane” or “Supartz” or “Suplasyn” or “BioHy” or “Euflexxa” or “Nuflexxa” or Hylan G-20”). Además, se

contactó con los responsables de Zambón, S.A.U., para solicitarles que aportaran información relevante adicional.

Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión que se especifican a continuación de acuerdo al objetivo del estudio. La calidad de las revisiones y metaanálisis se valoró mediante la escala de Oxman [4]. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar otras referencias relevantes. Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión: a) **metanálisis** que evaluaran la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento con AH-IA para pacientes con OA de rodilla y/o cadera, b) **revisiones sistemáticas** que evaluaran la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento con AH-IA para pacientes con OA de rodilla y/o cadera (que incluyeran estudios que no estuviesen en los metanálisis seleccionados en nuestra revisión), c) **ensayos controlados aleatorizados** que evaluaran la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento con AH-IA para pacientes con OA de rodilla y/o cadera (que no estuviesen incluidos en los metanálisis seleccionados en nuestra revisión), no incluidos en los metanálisis. También se buscaron revisiones sobre coste-efectividad y evaluaciones económicas.

RESULTADOS

La revisión de la literatura y otra documentación relevante permitió identificar **11 metanálisis** recientes (*publicados entre el año 2003 y 2011*), en los que se ha analizado la seguridad y/o eficacia de las inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronato o sus derivados para el tratamiento de la **OA de rodilla** (ver **tabla 1**) [5-15]. La calidad metodológica de los metanálisis oscila en puntuaciones de 6 a 9 puntos, en una escala de 10.

Adicionalmente, en la búsqueda de la literatura e información relevante se han identificado un gran número extra de revisiones sistemáticas (*más de 20 revisiones*) que no son descritas en este informe, dado que éstas no aportan estudios o información adicional a la obtenida a través de los metanálisis seleccionados en esta revisión. Esta revisión basa la descripción de sus resultados, conclusiones y recomendaciones en la síntesis de la evidencia científica que se describe en los **11 metanálisis seleccionados**. Los datos más relevantes han sido extraídos y se incluyen en la tabla 1.

A continuación (**tabla 1**) se describen los principales objetivos, medidas de resultado, características e interpretación de los **11 metanálisis** seleccionados en esta revisión. En nueve de los 11 MA se compara la efectividad de los diferentes derivados del AH-IA frente al placebo [5,6,8-12,14,15], tan solo un MA compara el AH-IA frente a los corticosteroides [7], y el otro MA compara el Hylan frente a otros derivados del AH-IA [13].

La lectura de la **tabla 1** permite apreciar que de los nueve MA que comparan los diferentes derivados del **AH-IA frente al placebo**:

- **Tres [6,8,15] muestran resultados a favor del AH-IA** (*tamaños del efecto que varían entre pequeños y moderados, según los diferentes derivados del AH-IA, grupo de comparación, medida temporal, medidas de resultado y diseño del estudio*).

Efectividad, seguridad y coste-efectividad del Ácido Hialurónico en artrosis de rodilla y cadera

- **Tres** [9,12,14] muestran **resultados** que van desde la **neutralidad a favor** (*tamaños del efecto generalmente pequeños, similares al placebo o a favor de los derivados del AH-IA*).
- **Uno** [10] encuentra **resultados** que van desde la **neutralidad a en contra** (*tamaño del efecto muy pequeño, con resultados clínicamente cuestionables*).
- **Dos** [5,11] muestran **resultados en contra** (*efectos de mejoría similares a los obtenidos en el grupo control o incluso sin mejorías en dolor o funcionalidad, con 1%-15% incremento en tasas de complicación*).

En el MA que compara el **AH-IA** frente a los **corticosteroides** (tabla 1) que incluye a 7 ensayos controlados [7], se obtienen tamaños del efecto de pequeños a moderados (*inferiores a 0,50*). La síntesis de estos estudios muestra resultados:

- **A favor de los corticosteroides** a las **2 semanas** (tamaño del efecto (TE): -0,39).
- **Igual eficacia** a las **4 semanas** (TE: -0,01).
- **A favor del AH-IA** a las **8 semanas** (TE: 0,22), **12 semanas** (TE: 0,35), y **26 semanas** (TE: 0,39).

Tabla 1. Características de los meta-análisis sobre Ácido Hialurónico para el tratamiento de la OA de rodilla

Estudio	Revista	Año	Objetivo	Estudios primarios incluidos	Pacientes Incluidos	Medidas de resultado (pooled)	Interpretación	Dirección	Oxman (1-10)	NOTAS
Bannuru et al. [6]	OsteoArthritis and Cartilage	2011	AH-IA vs. Placebo	54 RCTs from Medline, Embase, Cinahl, Biosis, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Library, hand searched reviews, manuscripts, supplements, author contacts	7545 pacientes	Dolor de rodilla (a las 2, 4, 8, 12, y 24 semanas)	Efecto favorable del AH-IA a las 4 sem, alcanzando máxima eficacia a las 8 sem, seguido de una tendencia a la baja, y un efecto residual a las 24 sem	A favor productos AH-IA (en general, incluyendo AH-IA y Hylan) (tamaño del efecto pequeño)	8	Análisis de Heterogeneidad y Sensibilidad. Conflicto de intereses
Bannuru et al. [7]	Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)	2009	AH-IA vs. Corticosteroides	7 RCTs from Medline, Embase, Cinahl, Biosis, Cochrane Library	606 pacientes (610 rodillas) (312 GI, 294 GC)	Dolor de rodilla (a las 2, 4, 8, 12, y 24 semanas)	0-4 sem (corticosteroides más efectivos que AH); 4 sem (efectos similares), a partir de la sem 8 (AH es más eficaz - efecto moderado, sem 12 y 26 (AH es más eficaz)	Neutral-A favor AH-IA (en efectos a largo plazo)	8	Análisis de Heterogeneidad y Sensibilidad
Reichenbach et al. [13]	Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)	2007	Hylan vs. AH-IA	13 RCTs from Medline, Embase, Cinahl, Cochrane Library	2085 pacientes	Dolor de rodilla, efectos adversos	Efecto pequeño (del Hylan sobre el AH). Riesgo mayor de efectos adversos con el Hylan	En contra Hylan (comparado con AH-IA) No se reporta información sobre la eficacia de la viscosuplementa	8	Análisis de Heterogeneidad

Tabla 1. Características de los meta-análisis sobre Ácido Hialurónico para el tratamiento de la OA de rodilla

Estudio	Revista	Año	Objetivo	Estudios primarios incluidos	Pacientes Incluidos	Medidas de resultado (pooled)	Interpretación	Dirección	Oxman (1-10)	NOTAS
								ción frente a otros ttos		
Bellamy et al. [8]	Cochrane Database	2006	Efectos de viscosuplementación en OA de rodilla (incluye AH-IA vs. Hylan)	76 RCTs from Medline, Embase, Premedline, Current Contents, Cochrane Library	(según comparaciones)	Dolor de rodilla (en reposo y en actividad), función física, evaluación global del paciente, Womac, Lequesne Index (Dolor y Función Física)	Viscosuplementación es un tratamiento efectivo para OA de rodilla (dolor, función física, evaluación global del paciente), en todos los periodos post-inyección, pero especialmente entre la semana 5-13. Tamaño de efecto diferente según producto, grupo de comparación, medida temporal, variables y diseño del estudio.	A favor productos AH-IA (en general, incluyendo AH-IA y Hylan)	8	Conflicto de intereses. Los autores recomiendan revisar los resultados de cada comparación (ya que en general son más efectivos que placebo con tamaños del efecto de moderado a amplios, pero discrepancias cuando se comparan productos). En algunos análisis AH tiene efectos más prolongados que los corticosteroides.

Tabla 1. Características de los meta-análisis sobre Ácido Hialurónico para el tratamiento de la OA de rodilla

Estudio	Revista	Año	Objetivo	Estudios primarios incluidos	Pacientes Incluidos	Medidas de resultado (pooled)	Interpretación	Dirección	Oxman (1-10)	NOTAS
Medina et al. [11]	The Journal of Family Practice	2006	AH-IA vs. IA-Placebo (saline)	7 RCTs from Medline, Cinahl, Pubmed	(no consta)	Womac, Lequesne Index (Dolor y Función Física)	AH-IA no es mejor que placebo en la reducción de dolor o discapacidad en el WOMAC. Algunas indicaciones podrían indicar una disminución en rigidez. Ambos grupo (intervención y control) experimentan mejorías en dolor, rigidez y discapacidad en el WOMAC). AH-IA no mejora funcionalidad pasados los 6 meses de tratamiento (Lequesne Index)	En contra AH-IA	6	Comenta que desde un punto de vista de coste-beneficio no se justifica la recomendación terapéutica del AH-IA (aunque realmente no se lleva a cabo una evaluación económica)
Strand et al. [14]	OsteoArthritis and Cartilage	2006	AH-IA vs. IA-Placebo (saline)	5 RCTs (included in a Pre-Marketing Approval application - PMA)	1155 pacientes (619 GI, 536 GC)	Lequesne Index (Dolor y Función Física)	Efecto pequeño (del AH frente al placebo)	Neutral-A favor AH-IA (efecto pequeño)	6	No se extraen y transforman los datos de los estudios. Se extraen los datos individuales de reporte de casos (CRF-case report form). Análisis

Tabla 1. Características de los meta-análisis sobre Ácido Hialurónico para el tratamiento de la OA de rodilla

Estudio	Revista	Año	Objetivo	Estudios primarios incluidos	Pacientes Incluidos	Medidas de resultado (pooled)	Interpretación	Dirección	Oxman (1-10)	NOTAS
										de casos individuales.
Modawal et al. [12]	The Journal of Family Practice	2005	AH-IA/Hylan vs. IA-Placebo (saline)	11 RCTs (9 AH-IA y 2 Hylan) from Medline, CCTR, AHRQ	1207 pacientes (593 GI, 614 GC)	Dolor de rodilla (en reposo y en actividad)	Efecto moderado entre 5-7 semanas y entre 8-10 semanas, no efecto después de 15-22 semanas	Neutral-A favor AH-IA (efecto pequeño)	7	Análisis de Heterogeneidad y Sensibilidad
Arrich et al. [5]	Canadian Medical Association Journal	2005	AH-IA vs. IA-Placebo (saline)	22 RCTs from Medline, Embase, Cinahl, Biosis	3222 pacientes (1635 GI, 1587 GC)	Dolor en reposo, dolor durante el ejercicio, función física, eventos adversos	No mejoras en el dolor, no cambios en la funcionalidad, 1%-15% incremento en tasas de complicación	En contra AH-IA	9	Análisis de Heterogeneidad y Sensibilidad
Wang et al. [15]	Journal of Bone and Joint Surgery American Volume	2004	AH-IA vs. IA-Placebo (saline)	20 RCTs from Medline, Embase, Cochrane Library	1647 rodillas (818 GI, 829 GC)	Dolor con actividad, dolor sin actividad, función física. (todo transformado)	Mejora significativa en dolor y funcionalidad, no diferencias en complicaciones	A favor AH-IA	8	Conflicto de intereses. Análisis de Heterogeneidad y Sensibilidad
Espallargues et al. [9]	International Journal of HTA	2003	Hylan vs. IA-Placebo	14 studies (7 RCTs, 6 cohorts, 1 cross-sectional study) from Medline, Embase,	1735 pacientes	Dolor, retraso en prótesis, efectos adversos	Mejora a corto plazo en dolor y funcionalidad. A largo plazo, no hay evidencia (de calidad) sobre el efecto o retraso en	Neutral-A favor Hylan	7	No. Análisis de Heterogeneidad y Sensibilidad

Tabla 1. Características de los meta-análisis sobre Ácido Hialurónico para el tratamiento de la OA de rodilla

Estudio	Revista	Año	Objetivo	Estudios primarios incluidos	Pacientes Incluidos	Medidas de resultado (pooled)	Interpretación	Dirección	Oxman (1-10)	NOTAS
				HealthSTAR, Current concepts, Cochrane Library			prótesis (la única evidencia a favor disponible procede de series clínicas no controladas)			
Lo et al. [10]	Journal of the American Medical Association	2003	AH-IA vs. IA-Placebo (saline)	22 RCTs from Medline, Cochrane Library	2949 pacientes	Tamaño del efecto de la reducción del dolor	Bajo efecto (0,19). Resultados clínicamente cuestionables	Neutral-En contra AH-IA	8	Análisis de Heterogeneidad y Sensibilidad

Sin embargo, no todos los ensayos clínicos incluidos en el MA de *Bannuru et al.* [7] ofrecían información de las medidas de resultado en todos los momentos del tiempo que fueron analizados (*un total de 5 ensayos incluidos en el MA a las 2 semanas, 7 a las 4 semanas, 5 a las 8 semanas, 3 a las 12 semanas y 4 a las 26 semanas*), siendo difícil establecer con certeza la relación entre las variables en los diferentes momentos del tiempo en los que se tomaron las medidas para el análisis.

Finalmente, en el MA que compara la seguridad y efectividad del **Hylan frente a otros derivados del AH-IA** [13], se obtienen resultados que van **en contra del Hylan** al compararse con otros derivados del AH-IA. Los resultados de este MA señalan que el efecto de este producto es pequeño sobre el dolor y la funcionalidad, con un mayor riesgo de generar efectos adversos localmente en los pacientes si se compara con otros derivados del AH-IA. En este MA no se informa sobre la eficacia de la viscosuplementación frente a otros tratamientos.

En relación con la efectividad y seguridad de la viscosuplementación en **OA de cadera** no hemos identificado ningún MA sobre la efectividad y seguridad del IA-AH en artrosis de cadera, pero si una **revisión no sistemática** que incluye 10 estudios [16].

Los resultados de la revisión de *Migliore et al.* [16] señalan que existe escasa evidencia científica sobre la seguridad y efectividad de la viscosuplementación en **artrosis de cadera**, en comparación con el número de estudios disponibles en artrosis de rodilla. Uno de los posibles motivos está relacionado con el propio procedimiento (inyección), ya que su colocación no es tan sencilla en la cadera como en la rodilla (por las características anatómicas y la “proximidad” a estructuras sensibles como la arteria femoral y los nervios). Además, dado que se han identificado algunas complicaciones que podrían minimizar los efectos favorables de la inyección, se recomienda llevar a cabo la AH-IA bajo un control radiológico o de ultrasonido.

Los resultados descritos en *Migliore et al.* [16] apuntan hacia una mejoría en el dolor y la función física (aunque las muestras de los estudios son pequeñas). El período de observación ha sido corto, con lo que no ha sido posible ver un cambio en la historia natural de la enfermedad. Por tanto, se recomiendan más ensayos controlados aleatorizados con muestras más amplias y de mayor duración en el seguimiento.

Se identificaron varias evaluaciones económicas en las que se evaluó AH-IA frente a diferentes alternativas en pacientes con OA de rodillas, no de cadera. Ninguna de ellas ha sido incluida en la base de datos del Centro for Reviews and Dissemination de la Universidad de York ni de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment. Dos de estas evaluaciones económicas incluían a pacientes con OA avanzada de rodilla en las que podía estar indicada la cirugía sustitutiva, por lo que no eran de interés para el objetivo de este informe [20,22]. La única evaluación que, sin explicitarlo con claridad, parece incluir a pacientes con OA de rodilla grado 1-2, informa que, en estos pacientes, la efectividad incremental del AH-IA no justifica sus más elevados costes; señalando la más favorable relación coste-efectividad del celecoxib, especialmente en pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal [19]. Lamentablemente los MA seleccionados no se pronuncian sobre el coste-efectividad. Únicamente el metanálisis de *Medina et al.* (2006) [11], infiere y sugiere que desde un punto de vista de coste-beneficio no se justifica la recomendación terapéutica del AH-IA, aunque realmente en este metanálisis no se lleva a cabo una evaluación económica. Los problemas de validez científica del estudio de *Kahan et al* [21] nos obligan a no considerar sus resultados en este informe.

CONCLUSIONES

1. En general, la evidencia científica sobre la **efectividad** del **AH-IA** para el tratamiento de la **OA de rodilla y cadera** sigue siendo controvertida en la actualidad. Una revisión sistemática reciente [17] alerta sobre los resultados tan discrepantes y controvertidos que ofrecen los numerosos MA que evalúan la efectividad de diversos tratamientos en cirugía ortopédica (incluyendo AH-IA). En esta se hace especial mención a los conflictos encontrados en los MA sobre la efectividad clínica del AH-IA para la OA, concluyendo que los “conflictos” entre MA parecen deberse más a diferencias en la “interpretación” de los datos que se sintetizan que a los resultados en sí mismos.
2. Los ensayos sobre viscosuplementación, generalmente reportan efectos positivos sobre las puntuaciones de dolor y función física, en comparación con el placebo (salino), pero los resultados sobre los beneficios clínicos son inciertos, debido a la variabilidad de la calidad metodológica de los estudios, posibles sesgos de publicación, y falta de claridad de la significación clínica de los cambios reportados en los estudios.
3. Los resultados frente a comparadores activos (Paracetamol, AINES y corticosteroides) son muy escasos. No obstante, en algunos casos se informa sobre la superioridad terapéutica de los AH-IA frente a los corticosteroides a partir de las 8 semanas, con efectos residuales hasta las 26 semanas.
4. Los estudios no suelen diferenciar a los pacientes que incluyen en base a la gravedad de la lesión de rodilla o cadera; y cuando lo hacen, no logran el poder suficiente que les permita efectuar análisis por subgrupos.
5. Las medidas de resultado deberían incluir sistemáticamente la monitorización de los cambios autopercebidos por los pacientes mediante instrumentos específicos y genéricos que hicieran posible cuantificar la magnitud del cambio desde la perspectiva de los pacientes y disponer de información (utilidades) para poder efectuar evaluaciones económicas.
6. Las medidas de resultado y los instrumentos de medida deberían homogeneizarse aún más, al objeto de facilitar los procedimientos de comparación y síntesis. Además, los períodos de seguimiento deberían prolongarse para poder evaluar los efectos a más largo plazo sobre la necesidad de cirugía sustitutiva.
7. La Academia Americana de Traumatología (AAOS) ha aceptado el uso de la IA-AH para el tratamiento de la OA de rodilla. No obstante en Diciembre 2008 la AAOS estableció que no era posible recomendar su uso para tratar a los pacientes con OA de rodilla sintomática leve o moderada. Estas recomendaciones (no concluyentes) se basan en un nivel de evidencia de Nivel I y II.
8. La mayoría de los MA establece que existen diferencias en relación con la seguridad y efectividad del IA-AH según el tipo y la presentación de los productos (en función de la casa comercial y sus concentraciones). Sin embargo las conclusiones no son consistentes, observándose conclusiones contradictorias entre los diferentes MA. En general, los autores recomiendan revisar los resultados de cada comparación, porque aún cuando pueden los IA-

AH ser más efectivos que el placebo, existen discrepancias cuando se comparan productos.

9. En relación con la posibilidad de que dicho tratamiento retrase o evite la implantación de prótesis mecánicas, tan solo uno de los MA que evalúa la efectividad y seguridad del Hylan [9] explora este aspecto y encuentra que a largo plazo, no hay evidencia científica válida sobre el efecto o retraso en implantación de prótesis (la única información disponible procede de series clínicas no controladas).
10. A partir de la síntesis de la evidencia científica disponible, no es posible establecer conclusiones sobre la efectividad del AH-IA para el tratamiento de la OA de rodilla y cadera según las características de los pacientes y de la enfermedad (*edad, sexo, nivel de gravedad*).
11. Únicamente hemos encontrado información sobre el coste-efectividad de AH-AI en OA de rodilla, con una sola evaluación que incluye pacientes que pudieran corresponder al grado 1-2. Para estos pacientes AH-AI no es coste-efectivo frente a Celecoxib y no se recomienda su utilización.

RECOMENDACIONES

- En base a la evidencia científica encontrada y tomando en consideración las recomendaciones de la Academia Americana de Traumatología (AAOS) no es posible recomendar el uso del IA-AH para el tratamiento de la artrosis de rodilla grado 1-2 y de la artrosis de cadera leve-moderada.
- Los IA-AH no muestran ratios de coste-efectividad favorables frente a otros comparadores activos en el tratamiento de la OA de rodilla grado 1-2. No se dispone de información para el caso de la cadera.
- La viscosuplementación puede ser una opción prometedora para este tipo de pacientes (hay pacientes en los que ha resultado eficaz y, además, segura), pero se necesitan ensayos clínicos que demuestren que esta opción es eficaz y coste-efectiva. Se requieren estudios con muestras más amplias, que establezcan criterios de inclusión para subgrupos de especial interés que permitan alcanzar el poder estadístico suficiente para poder inferir resultados válidos y prolonguen el seguimiento más allá de los 6 meses para responder a las interrogantes clínicas que aún no han sido clarificadas sobre la eficacia clínica del AH-IA.

REFERENCIAS:

1. Espallargues M, Alonso J, Ruigómez A, Antó JM. Los trastornos osteoarticulares en ancianos: una aproximación a su impacto poblacional. Med Clin (Barc). 1996;106:601-6.
2. Guideline on clinical investigation of medical products used in the treatment of osteoarthritis. Committee for Proprietary Medicinal Products, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2010. [consultado el 21 de marzo 2011]. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003440.pdf <http://www.fda.gov/cder/ewp/078497en.pdf>

3. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA) [consultado 17 May 2005]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/2199dft.doc>
4. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA 1994; 272: 1367-71

REFERENCIAS METANÁLISIS (Osteoartrosis de rodilla):

5. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. CMAJ 2005;172:1039-43.
6. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis - meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Apr 8.
7. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 Dec 15;61(12):1704-11.
8. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD005321.
9. Espallargues M, Pons JM. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. Int J Technol Assess Health Care 2003;19:41-56.
10. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a metaanalysis. JAMA 2003;290:3115-21.
11. Medina JM, Thomas A, Denegar CR. Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? J Fam Pract 2006;55:669-75.
12. Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. J Fam Pract. 2005 Sep;54(9):758-67.
13. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1410-8.
14. Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS, Koutsoukos AD, Hurley FL, Bird H, Brooks P, Day R, Puhl W, Band PA. An integrated analysis of five double-blind,

randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Sep;14(9):859-66. Epub 2006 Apr 19.

15. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:538-45.

REFERENCIA REVISIÓN NO SISTEMÁTICA (Osteoartrosis de cadera):

16. Migliore A, Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):365-9.

REFERENCIA REVISIÓN SISTEMÁTICA (“conflictos” en los MA sobre cirugía ortopédica):

17. Vavken P, Dorotka R. A systematic review of conflicting meta-analyses in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(10):2723-35.

REFERENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS:

18. Allhoff P, Graf von der Schulenburg JM. Cost-effectiveness of conservative therapy of knee joint osteoarthritis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1998 Jul-Aug;136(4):288-92.
19. Yen ZS, Lai MS, Wang CT, Chen LS, Chen SC, Chen WJ, Hou SM. Cost-effectiveness of treatment strategies for osteoarthritis of the knee in Taiwan. *J Rheumatol*. 2004 Sep;31(9):1797-803.
20. Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, Schultz M, Tugwell P; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Jul;10(7):518-27.
21. Kahan A, Lleo PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs Conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:276-81.
22. Turajane T, Labpiboonpong V, Maungsiri S. Cost analysis of intra-articular sodium hyaluronate treatment in knee osteoarthritis patients who failed conservative treatment. *J Med Assoc Thai*. 2007 Sep;90(9):1839-44.