

# El ácido hialurónico de peso molecular 500-730 kDa. Revisión fármaco-clínica

**F. Forriol (1)**

---

(1) Clínica Universitaria de Navarra.

**G. Martínez (2)**

---

(2) Departamento Médico y Científico, Bioibérica Farma, Barcelona.

**J. Vergés (2)**

---

## Correspondencia:

Francisco Forriol. Lab. Ortopedia Experimental. Dpto. Cirugía Ortopédica y Traumatología. Clínica Universitaria. Avda. Pío, XII, s/n. 31008 Pamplona

*El ácido hialurónico ha entrado en el arsenal terapéutico de la artrosis. Su mecanismo de acción ha empezado a ser conocido y sus efectos se han comparado con otros tratamientos clásicos y considerados actualmente como los mejores posibles para la artrosis.*

*El presente artículo revisa algunos de los trabajos publicados en la literatura sobre el comportamiento del ácido hialurónico en la gonartrosis, por su interés como tratamiento complementario a las técnicas artroscópicas. El comportamiento del ácido hialurónico de bajo peso molecular es no sólo un tratamiento sintomático eficaz, sino que también puede modificar el curso de la enfermedad artrósica. En conjunto, los resultados confirman la eficacia del tratamiento con el AH de 500-730 kDa en pacientes afectados de gonartrosis, con la ventaja de su alto perfil de seguridad en comparación con los AINEs y la duración prolongada de su efecto.*

*Hyaluronic acid has entered the therapeutic arsenal of arthrosis. Its action mechanism has started to become known and its effects have been compared with other classical treatment and considered today as the best possible ones for arthrosis.*

*This article reviews some of the works published in literature on the behaviour of hyaluronic acid in gonarthrosis, for its interest as complementary treatment in arthroscopic techniques. The behaviour of hyaluronic acid of low molecular weight is not only an efficient symptomatic treatment but can also modify the course of the arthrosic illness. As a whole, results confirm the effectiveness of treatment with AH 500-730 kDa in patients suffering from gonarthrosis, with the advantage of its high safety profile compared with AINEs and the prolonged duration of its effect.*

## Introducción

El ácido hialurónico (AH) pertenece a la familia de los glicosaminoglicanos y se encuentra en diversos tejidos extracelulares, incluyendo el líquido sinovial, la piel y el cartílago.

En las articulaciones, el AH es producido por los condrocitos y los sinoviocitos y constituye el eje central de varios agregados de proteoglicanos, necesarios para la integridad funcional del cartílago<sup>(1)</sup> (**Figura 1**). Es uno de los componentes principales de la matriz extracelular del cartílago y las capas superficiales de la membrana sinovial, y está presente en elevadas concentraciones en el líquido sinovial.

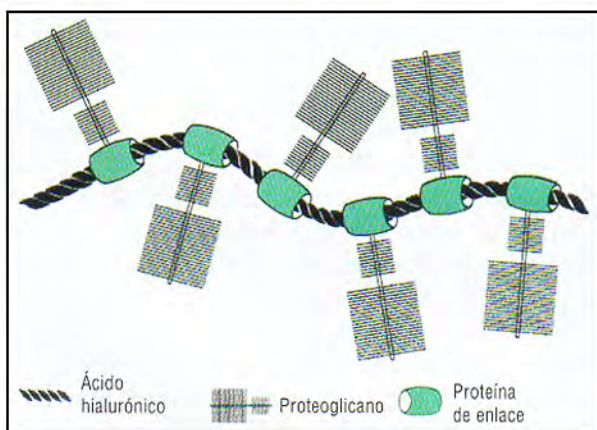
En la artrosis, la cantidad de AH en el líquido sinovial y en el cartílago es insuficiente y su calidad está alterada. El AH del líquido sinovial se despolimeriza, disminuyendo el peso molecular (PM) y la viscoelasticidad, aumentando la susceptibilidad del cartílago a la lesión<sup>(2)</sup>.

La administración intraarticular de AH mejora la movilidad de las articulaciones cuando la superficie del cartílago está degenerada y hay alteraciones en el líquido sinovial, pues proporciona viscoelasticidad al líquido sinovial, fundamental para sus propiedades de lubricante y amortiguador, y es esencial para mantener la correcta estructura de los proteoglicanos en el cartílago articular<sup>(3,4)</sup>.

Existen varios AHs que pueden o no tener los mismos efectos clínicos por su distinta procedencia, concentración, posología y, sobre todo, por disponer de una amplia gama de pesos moleculares<sup>(4,5)</sup>.

## Mecanismos de acción

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el AH de PM 500-730 kDa puede ejercer un efecto sobre la



**Figura 1.** Modelo esquemático de un agregado de proteoglicanos unido a una cadena de ácido hialurónico.

inflamación actuando sobre radicales libres del oxígeno, inhibiendo la proliferación, migración y la fagocitosis leucocitaria de las prostaglandinas E2 (PGE2-) y del óxido nítrico (ON), favorecedor de la destrucción del cartílago. El AH con este peso molecular también reduce la apoptosis en el cartílago artrósico, la síntesis de MMP-1 y MMP-3, enzimas destructoras del cartílago, y contrarresta algunos de los efectos de la interleuquina IL-1, un mediador de la inflamación. Así mismo, la inyección intrarticular de AH estimula la síntesis de AH endógeno, y de la TIMP-1, un inhibidor de metaloproteasas<sup>(5-8)</sup>.

Debido a su distinta procedencia, concentración, posología y peso molecular, no se puede afirmar que los distintos ácidos hialurónicos sean similares desde un punto de vista terapéutico.

En un estudio comparativo entre un AH de 500-730 kDa y otro de 6.000 kDa, se observó que el primero era capaz de reducir en un 70% los niveles de ON y en un 45% la síntesis de PGE2 inducidos por IL-1, a diferencia del AH de más alto PM. Los dos AH demostraron reducir la apoptosis en un 40% y 36%, respectivamente<sup>(7)</sup>.

Por otra parte, un estudio realizado por Ghosh et al.<sup>(9)</sup>, comparando los resultados experimentales de estudios *in vitro* e *in vivo* con AHs de distintos PM, vieron que mientras los estudios *in vitro* mostraban generalmente que los AHs de alto PM eran más activos biológicamente que los de menor PM, este hecho no se confirmaba utilizando modelos animales de artrosis. La discrepancia podría explicarse, en parte, por la mayor penetración del AH de menor PM a través de la matriz extracelular de la membrana sinovial, aumentando así su concentración y mejorando su interacción con las células sinoviales.

Los estudios que han utilizado modelos animales de artrosis han demostrado que los AHs con un PM entre  $0,5 \times 10^6$  y  $1,0 \times 10^6$  Da eran, generalmente, más eficaces en la reducción de los índices de inflamación sinovial y restauración de las propiedades del líquido sinovial que los AH con un PM  $> 2,3 \times 10^6$  Da<sup>9</sup> (**Figura 2**).

Estas propiedades farmacológicas observadas con el AH de PM 500/1.000 kDa podrían explicar el beneficio clínico a largo plazo de esta terapia y confirmar la teoría de que no todos los ácidos hialurónicos tienen el mismo mecanismo de acción.

El AH de 500-730 kDa (Hyalgan®) ha demostrado que su eficacia terapéutica se debe a la combinación de sus propiedades tanto mecánicas (viscosuplementación) como farmacológicas, de ahí su aprobación en categoría de fármaco frente al resto de AHs implante del mercado. El AH de esta fracción de PM está indicado para el tratamiento de la artrosis de rodilla.

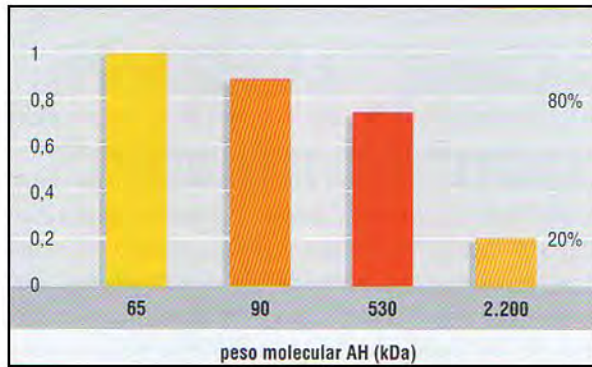


Figura 2. Relación entre el PM del AH y el flujo trans-sinovial. La fracción de AH que atraviesa la membrana sinovial es del 75% para el AH de PM 530 kDa y sólo del 20% para el de 2.200 kDa. La mayor penetración del AH de menor PM a través del tejido sinovial explica la mayor actividad de estos preparados en modelos experimentales de artrosis.

## Evidencia clínica

En ensayos clínicos controlados, los ciclos de terapia con 5 inyecciones de AH (500-730 kDa) han demostrado mejorar los síntomas de la artrosis, el dolor y la impotencia funcional, durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento que en algunos casos se ha evidenciado hasta más de 12 meses<sup>(2)</sup>. Este efecto se conoce como «carry over» o «efecto remanente».

Un ensayo clínico multicéntrico de 6 meses de duración, realizado en Estados Unidos, con 495 pacientes afectados de gonartrosis, divididos en tres grupos de tratamiento, uno con AH (500-730 kDa), otro placebo y un tercero con naproxeno, puso en evidencia la eficacia y seguridad de este AH en pacientes afectados de gonartrosis y sirvió para que la FDA (Food and Drug Administration) aprobara su comercialización, en Estados Unidos, para el tratamiento de la artrosis de rodilla en pacientes que no responden a la terapia no farmacológica (educación del paciente, pérdida de peso, terapia física y ocupacional) o analgésica (paracetamol). Los resultados evidenciaron que 5 inyecciones de AH en pacientes con gonartrosis aportan un alivio sostenido del dolor y mejoran la función de los pacientes, además de ser al menos igual de efectivas y con menos efectos adversos que el tratamiento continuado con naproxeno<sup>(10)</sup>.

Una exhaustivo estudio de revisión que incluía 24 ensayos clínicos publicados realizados con este AH confirma su eficacia y seguridad en el tratamiento de la artrosis de rodilla, así como en otras articulaciones

(hombro y cadera), presentando además evidencias de una posible acción modificadora del curso de la enfermedad artrósica<sup>(11)</sup>.

Listrat et al.<sup>(12)</sup> diseñaron un estudio prospectivo de un año de duración con 39 pacientes afectados de gonartrosis, distribuidos aleatoriamente para recibir tres ciclos de tres inyecciones intrarticulares de AH (500-730 kDa) o terapia convencional durante un año. Se establecieron las medidas de eficacia clínica: dolor (EAV), incapacidad funcional (índice Lequesne), calidad de vida (AIMS<sub>2</sub>) y medidas estructurales, mediante el uso de radiografía y artroscopia<sup>(12)</sup>.

La comparación entre grupos para los cambios en los parámetros clínicos alcanzó significancia estadística a favor del grupo AH para el índice de calidad de vida. El deterioro en los parámetros estructurales cartilagosos fue menor en el grupo AH, con una diferencia estadísticamente significativa para dos de los tres parámetros evaluados. Los autores concluyeron que las inyecciones intrarticulares repetidas de AH pueden enlentecer y/o retrasar la evolución de la artrosis.

En un ensayo clínico piloto<sup>(13)</sup>, abierto en 40 pacientes con artrosis de rodilla, se evaluaron los cambios estructurales de la membrana sinovial y el cartílago después del tratamiento con 5 inyecciones de AH. La evaluación se realizó mediante artroscopia y análisis morfológico de muestras de tejido sinovial recogidas a ciegas al inicio del estudio y después de 6 meses.

A los 6 meses, la evaluación artroscópica indicó que la mayoría de los pacientes (60%) no presentaba cambios, un 32,5% mostró una mejora en el grado o la extensión de las lesiones del cartílago y un 7,5% presentó una condición empeorada.

Los resultados fueron confirmados mediante examen histológico del cartílago y la membrana sinovial. A los 6 meses, se observaron la reparación de la capa superficial del cartílago, una mejora en la densidad y vitalidad de los condrocitos y una reducción de la inflamación sinovial acompañada de un aumento significativo del proceso de reparación sinovial. Estos resultados presentan el AH como un fármaco modificador de la evolución artrósica.

Para confirmarlo se llevó a cabo un estudio histomorfométrico de muestras de cartílago extraídas de 24 rodillas artrósicas humanas, 6 meses antes y después de recibir tratamiento con inyecciones intrarticulares de AH (500-730 kDa) comparado con los resultados del tratamiento con acetato de metilprednisolona (MP)<sup>(14)</sup>. Once pacientes fueron tratados con AH (20 mg/2 ml una vez por semana durante 5 semanas) y 13 con MP (40 mg/1 ml una vez por semana durante 3 semanas).

También se obtuvieron muestras de cartílago de un grupo control normal de 19 sujetos que se sometieron

TABLA 1

### Cambios en los parámetros morfométricos del cartílago articular, desde el inicio dentro de cada grupo de estudio

	Tratamiento	Media $\pm$ ES	Final - inicial	AH-MP
Superficie articular (RMS)	AH	-1,11 $\pm$ 0,5	p = 0,0645	p = 0,5326
	MP	-0,70 $\pm$ 0,5	p = 0,2754	
<b>Capa superficial amorfa:</b>				
Consistencia (escala)	AH	0,70 $\pm$ 0,22	p = 0,0050	p = 0,2710
	MP	0,25 $\pm$ 0,33	p = 0,7580	
Grosor ( $\mu$ m)	AH	0,28 $\pm$ 0,06	p = 0,0020	p = 0,0190
	MP	0,02 $\pm$ 0,08	p = 0,7340	

AH = ácido hialurónico; MP = metilprednisolona; ES = error estándar.

a artroscopia por dolor, pero que no mostraron señales de artrosis o artritis reumatoide.

Cuando se observaron con el microscopio, todas las muestras iniciales del estudio presentaban modificaciones detectables de la capa superficial del cartílago articular, aumentando su grosor y consistencia. En aproximadamente un 30% de las biopsias tomadas al inicio, ésta había desaparecido del todo.

En las biopsias iniciales, el tejido artrósico presentaba, en comparación con las muestras de control normales, una disminución de más del 40% en el número de condrocitos vivos. También presentaron una disminución del volumen celular ocupado por las organelas responsables del metabolismo anabólico y un correspondiente aumento del volumen de las estructuras con funciones catabólicas en los condrocitos de pacientes artrósicos.

En el control efectuado a los 6 meses, se observó una reducción de las lesiones artrósicas en un 80% de las segundas biopsias. Algunas fisuras y fibrilaciones de la superficie articular se mantuvieron, aunque se observó una mejora, con cambios similares a los de muestras de control normales (Tabla 1). Dicho cambio no alcanzaba significancia estadística en el grupo tratado con MP ( $p = 0,275$ ), mientras que se observó una diferencia estadísticamente significativa en los sujetos tratados con AH ( $p = 0,064$ ). La estructura de la capa superficial del cartílago apareció mejorada con ambos tratamientos.

La densidad numérica de los condrocitos metabólicamente activos, que era muy reducida en la inspección inicial, aparecía parcialmente restaurada tras ambos tratamientos. En la zona I la recuperación alcanzó significancia estadística únicamente en los pacientes tratados con AH, mientras que en la zona II, el

aumento presentado por dicho parámetro en comparación con el inicio fue significativo con ambos tratamientos, aunque el AH fue más efectivo que la MP (Figura 1).

Un interesante hallazgo del estudio fue la mejora significativa de las características celulares. Seis meses después del tratamiento con AH, el número de condrocitos viables había aumentado significativamente, acercándose al valor observado en el tejido normal incluso en la región superficial y la más dañada, mientras que no se observaron cambios de este parámetro en los pacientes tratados con MP.

Tras el tratamiento con AH aumentó significativamente el volumen celular ocupado por estructuras pertenecientes al sistema anabólico y, en consecuencia, se experimentó una reducción significativa del volumen ocupado por organelas con funciones catabólicas en las zonas I y II, acercándose a los valores de referencia observados en el grupo control. Para todos estos parámetros, el AH demostró ser más efectivo que la MP.

Se detectó una diferencia significativa entre los tratamientos cuando se evaluó la matriz territorial (Tabla 2). Este parámetro mostró una mejora en el 80% de las biopsias procedentes de pacientes tratados con AH, mientras que únicamente un 30% de los pacientes tratados con MP mejoraron y alrededor del 50% presentó un empeoramiento del aspecto de la matriz territorial.

Los datos presentados en este estudio demuestran que en la artrosis primaria de rodilla, el cartílago articular se caracteriza por importantes modificaciones estructurales. Las evidencias de la degeneración del cartílago articular incluyen la aparición de características anormales, como el aumento de la rugosidad de la superficie con formación de fisuras y una desagregación

TABLA 2  
**Número de pacientes con cambios en el cartílago articular a los 6 meses de iniciado el tratamiento con ácido hialurónico (AH) y metil-prednisolona (MP)**

	AH	MP
Empeoramiento o sin cambios	2	9
Mejora	9	4

sustancial de la capa protectora amorfa que cubre el cartílago articular. Además, tal y como se ha observado previamente en modelos de artrosis clínicos<sup>(13)</sup> y experimentales<sup>(15)</sup>, las biopsias de cartílago iniciales de pacientes artrósicos presentan una reducción significativa de la densidad celular, más pronunciada en la región proximal a la superficie articular, y una especie de cambio metabólico de los condrocitos supervivientes hacia una actividad más catabólica, indicada por los cambios en la ultraestructura celular<sup>(16)</sup>.

En definitiva, el tratamiento con AH produjo resultados significativamente superiores a los de la MP

en la mayoría de parámetros morfométricos. Seis meses después del tratamiento con AH se observó una reconstitución significativa de la capa superficial, así como una mejora de la densidad condrocitaria y aspecto de la matriz del cartílago. Además, mejoró significativamente el metabolismo de los condrocitos.

Estos resultados no pueden explicarse únicamente por una restauración temporal de la viscoelasticidad del líquido sinovial y aportan nuevas evidencias de que el AH es una herramienta útil para el tratamiento de la artrosis, con una posible actividad modificadora de la patofisiología en la artrosis.

## Bibliografía

1. Heinegard D, Oldberg A. Structure and biology of cartilage and bone matrix on collagenous macromolecules. *FASEB J* 1987; 3: 2042-51.
2. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 357-76.
3. Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I. Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 310-9.
4. Wu SS, Tuan K. Current concepts in nonoperative management of knee osteoarthritis. *Orthopedics* 2005; 28: 134-9.
5. Huskisson EC, Donnelly SM. Editorial: Hyaluronic acid in osteoarthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 1-2.
6. Abatangelo G, O'Reagan M. Hyaluronan: Biological Role and Function in Articular Joints. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 9-16.
7. Maneiro E, Fernández Sueiro JL, Lema B, De Toro FJ, Galdo F, Blanco FJ. Efecto del condroitín sulfato sobre la producción de óxido nítrico por los condrocitos humanos artrósicos. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 12-7.
8. Ghosh P, Guidolin D. The viscosity and elasticity of synovial fluids from osteoarthritic joints are improved 5 weeks post treatment by 5 intra-articular injections of hyaluronan with a molecular weight (mw) of 500-730 kDa but not by a preparation with mw of 3000/6900 kDa. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 10-37.
9. Altman R, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998; 25: 11.
10. Maheu E, Ayrat X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: A review of clinical trials with Hyalgan®. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 804-13.
11. Llistrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet J-P, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential

structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 1997; 5: 153-60.

13. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: Clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 1: 441-9.
14. Guidolin D, Pasquali-Ronchetti I, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2001; 9: 371-81.
15. Schiavinato A, Lini E, Guidolin O, Pezzoli G, Botti P, Martelli M, et al. Intra-articular sodium hyaluronate injections in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. II. Morphological findings. *Clin Orthop* 1989; 241: 286-99.
16. Annefeld M. A new test method for the standardized evaluation of changes in the ultrastructure of chondrocytes. *Int J Tiss Reac* 1985; 7: 273-89.

