

# Viscosuplementación: revisión de productos con ácido hialurónico y sus características

A. Aguinalde Toya<sup>1</sup>, M. Gaspar Carreño<sup>2</sup>, A. Múgica Goicoechea<sup>1</sup>, J. Jiménez Torres<sup>3</sup>,  
J.L. Marco Garbayo<sup>4</sup>, J. Selva Otaolarruchi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital USP «San José». Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Centro de Recuperación y Rehabilitación de Levante. Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia. Hospital «San Rafael». Cádiz. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia. Hospital «Francesc de Borja». Gandia (Valencia). <sup>5</sup>Servicio de Farmacia. Hospital General de Alicante. Alicante

## RESUMEN

El objetivo de esta revisión es presentar y comparar diferentes medicamentos y productos sanitarios de ácido hialurónico (AH) e hilano G-F 20 comercializados en España y que se utilizan en la práctica clínica diaria en las áreas de traumatología y reumatología.

**Material y métodos:** Se procede a realizar una revisión de algunos medicamentos y productos sanitarios de AH que se comercializan en nuestro país. Se centra la búsqueda en los productos que hayan obtenido la licencia de implante clínico, ya sea medicamento o producto sanitario de clase III, para su uso en traumatología y reumatología. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos de revisión en diferentes bases de datos, como Cochrane, Medline, NCBI, etc., así como en las monografías de los productos y libros de consulta. También se han realizado consultas telefónicas a los diferentes laboratorios fabricantes y/o distribuidores.

**Resultados:** Se exponen las características y diferencias entre los distintos AH estudiados en cuanto a su clasificación, composición y utilidad terapéutica.

**Conclusiones:** La heterogeneidad mostrada en los diferentes estudios hace que en la actualidad no existan datos concluyentes que avalen la utilización de AH como tratamiento

## ABSTRACT

*Title:* Viscosupplementation: review of products with hyaluronic acid and their characteristics

The objective of this review is to present and compare different medicinal products and medical devices containing hyaluronic acid (HA) and hylan G-F 20 marketed in Spain and used by trauma specialists and rheumatologists in regular clinical practice.

**Material and methods:** A review is made of some HA medicinal products and medical devices that are marketed in Spain. The search focuses on products with a clinical implant license, either medicinal products or class III medical devices, for use in trauma and rheumatology. A bibliographical research was performed among review papers in different databases such as Cochrane, Medline, NCBI, etc., and in product monographs and reference books. Telephone queries were also made with different manufacturers and/or distributors.

**Results:** We present the characteristics of and differences between the different HA products studied in relation to their classification, composition and therapeutic utility.

**Conclusions:** The different studies conducted are highly heterogeneous, and there is as yet no conclusive data to support

## Correspondencia:

Dra. M. Gaspar Carreño.  
Servicio de Farmacia. Centro de Recuperación  
y Rehabilitación de Levante.  
Autovía Valencia-Ademuz, km 11,7, salida 10.  
46184 San Antonio de Benagéber (Valencia).  
Correo electrónico: [mgaspar@crlevante.com](mailto:mgaspar@crlevante.com)

Este artículo ha sido consensado y aprobado por el Grupo de Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

de primera línea en la osteoartritis, si bien podemos decir que las inyecciones de AH son beneficiosas para tratar las patologías reumáticas y traumatológicas relacionadas con las articulaciones.

Dado que la oferta de productos para la viscosuplementación disponibles actualmente en nuestro país es amplia y variada, y que no hay suficientes estudios concluyentes que confirmen que el AH tiene propiedades más allá de las meramente mecánicas, la selección de uno u otro se realizará de acuerdo con la importancia que se le dé a cada una de sus características.

**Palabras clave:** Ácido hialurónico, viscosuplementación, revisión, traumatología, artrosis, articulación, osteoartritis.

the use of HA as first line treatment in osteoarthritis. However, HA injections are beneficial for the treatment of joint-related rheumatic conditions and trauma.

There is a varied supply of viscosupplementation products available in Spain, with variations between one product and another. Furthermore there are insufficient conclusive studies confirming that HA has more than merely mechanical properties. Therefore, choice of one product or another depends on the importance given to their different characteristics.

**Keywords:** Hyaluronic acid, viscosupplementation, review, trauma, arthritis, joint, osteoarthritis.

## Introducción Historia

Para conocer los orígenes del ácido hialurónico (AH) hay que remontarse al siglo xx, más concretamente al año 1934, cuando los farmacéuticos Karl Meyer y John Palmer lograron aislar, en el laboratorio de oftalmología de la Universidad de Columbia, un polisacárido hasta entonces desconocido del humor vítreo bovino, al que denominaron AH<sup>1,2</sup>.

Fue utilizado por primera vez con fines comerciales en 1942, cuando el científico húngaro Andre Balazs sintetizó el AH utilizando como fuente la cresta de gallo. Fue él quien patentó el primer uso de este compuesto, sucedáneo de la clara de huevo en productos de pastelería. Posteriormente, se comenzó a utilizar en caballos de carreras como inyecciones intraarticulares, y los buenos resultados obtenidos empujaron a la comunidad científica a probarlo en seres humanos.

En 1951 se determinó su estructura molecular, y las investigaciones y ensayos llevados a cabo en las siguientes décadas concluyeron que el AH interactúa específicamente con los proteoglicanos del cartílago<sup>3</sup>. Durante la década de los noventa se sintetizó por primera vez la molécula de AH de una especie de *Streptococcus* mediante biotecnología.

## Estructura química

La molécula de AH (figura 1) forma parte de la matriz extracelular de los tejidos conectivos, está pre-

sente en la membrana sinovial, el humor vítreo y el tejido conjuntivo de numerosos organismos, y es una importante glucoproteína en la homeostasis articular. En los seres humanos destaca su concentración en las articulaciones, los cartílagos y la piel<sup>4</sup>.

El AH es un polímero lineal que tiene función estructural de alta viscosidad, formado por unidades alternas de ácido glucurónico (Glc UA) y N-acetil-D-glucosamina (Glc Nac), unidas por enlaces glucosídicos  $\beta$  (1-3) y  $\beta$  (1-4)<sup>1</sup>. Se clasifica como glucosaminoglucano debido a su parecido estructural con estos otros polímeros, aunque su estructura es más sencilla. Las cadenas de AH pueden alcanzar masas moleculares del orden de 106 y 107. Esto, junto con el carácter de polielectrolito y el gran volumen que ocupa en disolución, contribuye a las propiedades del AH como lubricante y amortiguador de golpes<sup>3</sup>.

En los primeros trabajos de los grupos de Laurent y Balazs<sup>3</sup> se llegó a la conclusión de que el AH se comporta como un ovillo desordenado compuesto por fibras rígidas, cuando se encuentra en solución. Al realizar ensayos para analizar su comportamiento en solución, estos autores encontraron características que hacían del AH una molécula de comportamiento único y excepcional:

- Polisacárido de alto peso molecular y estructura relativamente sencilla, que se comporta como un ovillo compuesto por fibras rígidas al encontrarse en solución.

Viscosuplementación: revisión de productos con ácido hialurónico y sus características

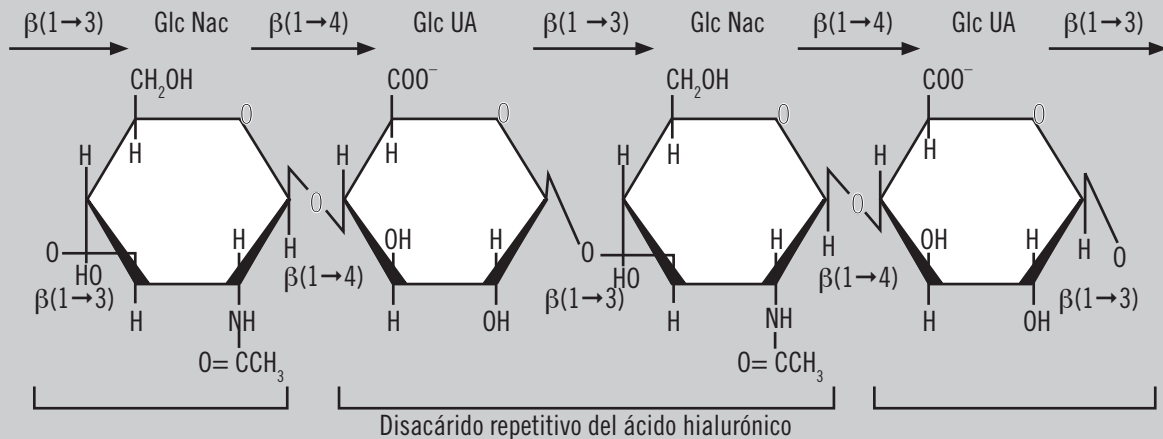


Figura 1. Estructura química de una molécula de ácido hialurónico

- Molécula que ocupa un gran volumen y adopta una apariencia sólida, por lo que adquiere características de exclusión respecto a la integración y la entrada de otras macromoléculas en su matriz.
- Actúa como un polielectrólito, por lo que sus propiedades se ven alteradas por la fuerza iónica.
- Tiene un comportamiento no ideal y, además, es polidispersa, razón por la que sus propiedades agregantes se asemejan a las de moléculas de longitud variable y no de una única especie.

La molécula de AH tiene un comportamiento particular (figura 2) en disolución: en soluciones diluidas, el AH se disocia y comporta como un ovillo de fibras rígidas que confieren viscosidad a la molécula; en disoluciones concentradas, los ovillos de fibras rígidas se enmarañan y forman soluciones viscoelásticas (no geles).

Con un pH fisiológico, los grupos carboxilos están completamente disociados, se forma la sal sódica del AH, y el término «hyaluronan» o «hialuronato» engloba tanto la forma ácida (ácido hialurónico) como su sal (hialuronato sódico), independientemente de su estado de disociación<sup>5</sup>.

Las propiedades se consiguen gracias al gran número de grupos hidroxilo (-OH) y carbonilo (-COO-) de la molécula. Las cargas generan fuerzas de repulsión que hacen que se conserven relativamente separadas entre sí las cadenas de hidratos

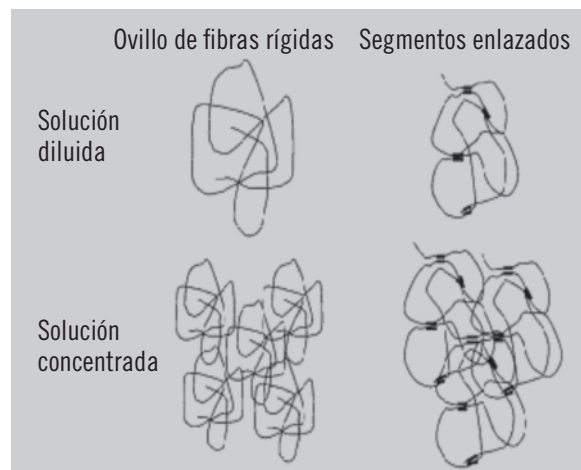


Figura 2. Molécula de ácido hialurónico en solución diluida y concentrada

de carbono; de ahí el gran volumen que abarcan en solución.

El AH, o hialuronato sódico (forma de sal), se encuentra extensamente distribuido en la matriz extracelular del tejido conectivo, en el líquido sinovial, en el humor vítreo y acuoso del ojo y en otros tejidos, y es responsable de la viscoelasticidad del líquido sinovial, en lo que influye tanto su peso molecular como su concentración<sup>4</sup>.

Los compuestos derivados del AH utilizados en los seres humanos se obtienen de cordón umbilical o cresta de gallo, o mediante biotecnología por fermentación bacteriana de cultivos estreptocócicos.

## Usos

En medicina el AH se ha utilizado en cirugía oftálmica como viscoelástico, permitiendo la manipulación de tejidos oculares, manteniendo la cámara anterior del ojo y protegiendo el endotelio corneal. Igualmente, el AH ha demostrado ser beneficioso en el trasplante de córnea, y su uso se ha extendido a la cirugía de cataratas, la trabeculectomía y las cirugías de retina y traumatismo ocular<sup>1,2,6,7</sup>.

Asimismo, en muchos países el AH se utiliza como cicatrizante de heridas y úlceras de decúbito en aplicación tópica. Su uso en cosmética es el más extendido; se utiliza desde la década de los noventa y cubre muchas necesidades; así, se emplea principalmente en forma tópica o de infiltraciones para reconstituir las fibras epidérmicas que tensan la piel.

## Viscosuplementación

En la última década, y gracias a las propiedades lubricantes y amortiguadoras, destaca su uso en la artrosis, principalmente en la osteoartrosis de rodilla, que presenta, frente a las articulaciones sanas, una viscoelasticidad reducida debido tanto a la baja concentración de AH como a la disminución de su peso molecular y, en menor grado, a la interacción de las moléculas de AH<sup>8</sup>.

Esto da lugar a una pérdida de la capacidad lubricante y del efecto protector del hialuronato frente a las fuerzas mecánicas<sup>9</sup>. Además, los receptores del dolor de la cápsula sinovial se sensibilizan y desaparece el entorno viscoelástico protector que los rodea. Así, la viscosuplementación, que consiste en la administración intraarticular de soluciones viscoelásticas de AH o sus derivados, tiene como objetivo restablecer las propiedades reológicas del líquido sinovial<sup>3,5,10</sup>.

La osteoartritis es una patología que afecta a un número importante de individuos de edad avanzada. Si no se trata adecuadamente, se acompaña de inmovilidad, contracturas, incontinencia y úlceras de presión. El primer enfoque terapéutico consiste en la administración de paracetamol para aliviar el dolor, la reducción del peso corporal, aplicar tópicos y realizar ejercicios. También se emplean a me-

nudo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, actualmente, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) para aliviar el dolor con menor riesgo de sintomatología gastrointestinal, así como corticoides<sup>11</sup>.

La Food and Drug Administration ha aprobado el uso de hialuronato e hilano G-F 20 en inyección intraarticular para el tratamiento del dolor de rodilla causado por la osteoartrosis. El hilano G-F 20 es una mezcla de hilanos (A y B), biopolímeros obtenidos a partir del AH por una serie de enlaces cruzados. Tienen un peso molecular mayor que el hialuronato<sup>5</sup>.

Como se puede observar, el uso clínico del AH está evolucionando. Cada vez son más sus aplicaciones, sobre todo en ámbitos como la traumatología y la estética, en los que durante estos últimos años ha aumentado considerablemente el uso de múltiples productos con hialuronato en diferentes intervenciones.

Se ha generado cierta controversia en cuanto a si la acción del AH es meramente mecánica o si realmente ejerce una acción farmacológica, ya que se cree que, además de su acción puramente mecánica, al parecer ejerce algún efecto sobre el proceso de inflamación y el dolor<sup>9,10</sup>.

El objetivo de esta revisión es presentar y comparar diferentes medicamentos y productos sanitarios de AH e hilano G-F 20 comercializados en España y que se utilizan en la práctica clínica diaria en las áreas de traumatología y reumatología.

## Material y métodos

En el presente trabajo hemos realizado una revisión de algunos medicamentos y productos sanitarios de AH que se comercializan en nuestro país. Hemos querido centrar la búsqueda en los productos que hayan obtenido la licencia de implante clínico (ya sea medicamento o producto sanitario de clase III) para su uso en traumatología y reumatología.

Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos de revisión en diferentes bases de datos, como Cochrane, Medline, NCBI, etc., así como en las monografías de los productos y libros

**TABLA 1A**

**Características de los diferentes hialuronatos comercializados con fines de viscosuplementación**

	<b>Adant®</b>	<b>Arthrum H®</b>	<b>Durolane®</b>	<b>Euflexxa®</b>	<b>Fermathron®</b>	<b>Go-on®</b>
Clasificación	PS	PS	PS	PS	PS	PS
Obtención	Bioteología ( <i>Streptococcus zooepidemicus</i> )	Fermentación biotecnológica (no animal)	Fermentación bacteriana	Bioteología	Bioteología (F) ( <i>Streptococcus equimediantes</i> )	Bioteología ( <i>Streptococcus equimediantes</i> )
Composición	Hialuronato sódico al 1% 25 mg/2,5 mL	Ácido hialurónico al 2% 40 mg/2 mL	Hialuronato sódico al 1% 60 mg/3 mL	Hialuronato sódico al 1% 20 mg/2 mL	Hialuronato sódico al 1% 20 mg/2 mL	Hialuronato sódico al 1% 25 mg/2,5 mL
Caducidad	3 años	3 años	3 años	18 meses	–	3 años
Indicaciones	Artrosis de rodilla Periartritis del hombro Artrosis trapecio-metacarpiana	Artrosis de rodilla y otras articulaciones sinoviales	Artrosis de rodilla y otras articulaciones sinoviales	Osteoartritis de rodilla	Osteoartritis de rodilla leve o moderada	Artrosis de rodilla y periartritis del hombro
Presentación	Jeringa precargada Envase de 1 o 5 jeringas precargadas	Jeringa precargada Envase de 1 jeringa	Jeringa precargada Envase de 1 jeringa	Jeringa precargada Envase de 3 jeringas	Jeringa precargada Envase de 1 jeringa	Jeringa precargada Envases de 1, 3 y 5 jeringas
Aguja (calibre)	22-23 G	–	18-22 G	17-21 G	19-20 G	19-21 G
Posología	Una inyección por semana durante 5 semanas	Una inyección por semana durante 3 semanas	Una única inyección	Una inyección por semana durante 3 semanas	Una inyección por semana durante 3-5 semanas	Una inyección por semana durante 3-5 semanas
Conservación	Entre 1 y 30 °C Proteger de la luz	Temperatura inferior a 25 °C	Temperatura entre 0 y 30 °C	Temperatura entre 2 y 25 °C Proteger de la luz	Temperatura inferior a 25 °C Proteger de la luz	Temperatura inferior a 25 °C

PS: producto sanitario.

de consulta. También se han realizado consultas telefónicas a los diferentes laboratorios fabricantes y/o distribuidores<sup>1,2,12-27</sup>.

A continuación se presenta una breve descripción de todos los productos, que de forma resumida se recogen en las tablas 1a y 1b.

**Adant® (producto sanitario)**

**Obtención:** por bioteología, a partir de cultivos de la bacteria *Streptococcus epidemicus*.

**Composición:** hialuronato sódico al 1% (25 mg/2,5 mL).

**Indicaciones:**

- Artrosis de rodilla.
- Periartritis del hombro.
- Artrosis trapecio-metacarpiana.

**Posología:** 1 inyección a la semana durante 5 semanas.

**Presentación:** envases con 1 o 5 jeringas precargadas.

**Conservación y caducidad:** mantener a entre 1 y 30 °C y proteger de la luz. Caduca a los 3 años.

TABLA 1B

## Características de los diferentes hialuronatos comercializados con fines de viscosuplementación

	Hyalgan®/Hyalart®	Orthovisc®	Ostenil®	Supartz®	Suplasyn®	Synvisc®
Clasificación	Medicamento	PS	PS	PS	PS	PS
Obtención	Cresta de gallo	Cresta de gallo	Biotecnología ( <i>Streptococcus zooepidemicus</i> )	Cresta de gallo	Biotecnología ( <i>Streptococcus</i> sp.)	Cresta de gallo Entrecruzamiento
Composición	Ácido hialurónico al 1% 20 mg/2 mL	Hialuronato sódico al 1,5 % 30 mg/2 mL	Hialuronato sódico al 1% 20 mg/2 mL	Hialuronato sódico al 1% 25 mg/2,5 mL	Hialuronato sódico al 1% 20 mg/2 mL	Hilano G-F 20 al 0,8% 16 mg/2 mL
Caducidad	3 años	2 años	2 años	42 meses (3,5 años)	3 años	2 años
Indicaciones	Artrosis de rodilla Periartritis del hombro	Artrosis de rodilla	Dolor y limitación de la movilidad en cambios degenerativos y traumáticos de las articulaciones	Artrosis de rodilla y periartritis del hombro	Reposición del líquido sinovial después de la artrocentesis	Tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla
Presentación	Jeringa precargada Envase de 1 jeringa precargada	Jeringa precargada Envase de 1 jeringa precargada	Jeringa precargada Envase de 1 jeringa precargada	Jeringa precargada	Jeringa precargada Envase de 1, 3 y 5 jeringas precargadas	Jeringa precargada Envase de 3 jeringas precargadas
Aguja (calibre)	22-23 G	18-21 G	19-21 G	22-23 G	22-23 G	18-22 G
Posología	Una inyección por semana durante 5 semanas	Una inyección por semana durante 3 semanas	Una inyección por semana durante 3-5 semanas	Una inyección por semana durante 3-5 semanas	Una inyección por semana durante 3-5 semanas	Una inyección por semana durante 3 semanas
Conservación	Temperatura inferior a 25 °C Proteger de la luz	Temperatura entre 2 y 8 °C	Temperatura inferior a 25 °C	Temperatura entre 1 y 25 °C	Temperatura entre 15 y 30 °C	Temperatura entre 2 y 30 °C

PS: producto sanitario.

**Arthrum H® (producto sanitario)**

**Obtención:** por biotecnología, a partir de cultivos de origen no animal.

**Composición:** hialuronato sódico al 2% (40 mg/2 mL).

**Indicaciones:**

- Artrosis de rodilla y otras articulaciones sinoviales.

**Posología:** 1 inyección a la semana durante 3 semanas.

**Presentación:** envases con 1 jeringa precargada.

**Conservación y caducidad:** mantener a temperaturas inferiores a 30 °C. Caduca a los 3 años.

**Durolane® (producto sanitario)**

**Obtención:** por biotecnología, a partir de fermentación bacteriana.

**Composición:** hialuronato sódico al 1% (60 mg/3 mL).

## Viscosuplementación: revisión de productos con ácido hialurónico y sus características

### Indicaciones:

- Artrosis de rodilla y otras articulaciones sinoviales.

*Posología:* 1 única inyección.

*Presentación:* envases con 1 jeringa precargada.

*Conservación y caducidad:* mantener a entre 1 y 30 °C. Caduca a los 3 años.

### Euflexxa® (producto sanitario)

*Obtención:* por biotecnología.

*Composición:* hialuronato sódico al 1% (20 mg/2 mL).

### Indicaciones:

- Osteoartritis de rodilla.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3 semanas.

*Presentación:* envases con 3 jeringas precargadas.

*Conservación y caducidad:* mantener a entre 2 y 25 °C y proteger de la luz. Caduca a los 18 meses.

### Fermathron® (producto sanitario)

*Obtención:* por biotecnología, fermentación de *Streptococcus* equimediante.

*Composición:* hialuronato sódico al 1% (20 mg/2 mL).

### Indicaciones:

- Osteoartritis de rodilla leve o moderada.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3-5 semanas.

*Presentación:* envases con 1 jeringa precargada.

*Conservación y caducidad:* mantener a temperaturas inferiores a 25 °C y proteger de la luz.

### Go-on® (producto sanitario)

*Obtención:* por biotecnología, a partir de cultivos de la bacteria *Streptococcus* equimediante.

*Composición:* hialuronato sódico al 1% (25 mg/2,5 mL).

### Indicaciones:

- Artrosis de rodilla.
- Periartritis del hombro.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3-5 semanas.

*Presentación:* envases con 1, 3 o 5 jeringas recargadas.

*Conservación y caducidad:* mantener a temperaturas inferiores a 25 °C. Caduca a los 3 años.

### Hyalgan®/Hyalart® (medicamento)

*Obtención:* a partir de cresta de gallo.

*Composición:* hialuronato sódico al 1% (20 mg/2 mL).

### Indicaciones:

- Artrosis de rodilla.
- Periartritis del hombro.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 5 semanas.

*Presentación:* envases con 1 jeringa precargada.

*Conservación y caducidad:* mantener a temperaturas inferiores a 25 °C y proteger de la luz. Caduca a los 3 años.

### Orthovisc® (producto sanitario)

*Obtención:* a partir de cresta de gallo.

*Composición:* hialuronato sódico al 1,5% (30 mg/2 mL).

### Indicaciones:

- Artrosis de rodilla.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3 semanas.

*Presentación:* envases con 1 jeringa precargada.

*Conservación y caducidad:* mantener a entre 2 y 8 °C. Caduca a los 2-3 años.

### Ostenil® (producto sanitario)

*Obtención:* por biotecnología, a partir de cultivos de la bacteria *Streptococcus zooepidemicus*.

*Composición:* hialuronato sódico al 1% (20 mg/2 mL).

### Indicaciones:

- Dolor y limitación de la movilidad en cambios degenerativos y traumáticos de las articulaciones.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3-5 semanas.

*Presentación:* envases con 1 jeringa precargada.

*Conservación y caducidad:* mantener a temperaturas inferiores a 25° C. Caduca a los 2 años.

### Supartz® (producto sanitario)

*Obtención:* a partir de cresta de gallo.

*Composición:* hialuronato sódico al 1% (25 mg/2,5 mL).

### Indicaciones:

- Artrosis de rodilla.
- Periartritis del hombro.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3-5 semanas.

*Presentación:* envases con 1 o 5 jeringas precargadas.

*Conservación y caducidad:* mantener a entre 1 y 25 °C. Caduca a los 3 años y medio.

### Suplasyn® (producto sanitario)

*Obtención:* por biotecnología, a partir de cultivos de la bacteria *Streptococcus* sp.

*Composición:* hialuronato sódico al 1% (20 mg/2 mL).

*Indicaciones:*

- Reposición del líquido sinovial después de una artrocentesis.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3-5 semanas.

*Presentación:* envases con 1, 3 o 5 jeringas precargadas.

*Conservación y caducidad:* mantener a entre 15 y 30 °C. Caduca a los 3 años.

### Synvisc® (producto sanitario)

*Obtención:* a partir de cresta de gallo. Se producen entrecruzamientos que dan lugar a hilanos que tienen mayor peso molecular.

*Composición:* hilano G-F 20 al 0,8% (16 mg/2 mL).

*Indicaciones:*

- Dolor asociado a la osteoartritis de rodilla.

*Posología:* 1 inyección a la semana durante 3 semanas.

*Presentación:* envases con 3 jeringas precargadas.

*Conservación y caducidad:* mantener a entre 2 y 30 °C. Caduca a los 2-3 años.

## Resultados Diferencias más significativas entre los productos

En función de lo expuesto anteriormente y de la información que se proporciona en las tablas 1a y 1b, se presentan varias diferencias entre estos preparados:

### Clasificación

Si bien en una primera instancia Hyalgan® e Hyalart® se comercializaron como productos sanitarios, en el año 2000 obtuvieron la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para ser comercializados como medica-

mentos, aunque están excluidos de la oferta del sistema público<sup>3</sup>. Los demás preparados están comercializados y registrados como productos sanitarios (implante clínico, clase III). Aunque en un principio esto puede resultar inusual, ya que todos los productos contienen el mismo principio activo, la explicación se encuentra en el mecanismo de acción mediante el cual se explican los beneficiosos terapéuticos que ofrece cada producto.

La mayoría de los productos disponibles, que están comercializados como productos sanitarios, basan los efectos del mecanismo de acción del AH en sus cualidades físicas y mecánicas, ya que se consideran productos sanitarios los «artículos cuya acción principal no se alcance por mecanismos farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por el metabolismo, pero a cuya función puedan concurrir tales medios». El AH tiene propiedades elásticas y viscosas, y el hecho de que predomine una u otra depende de las fuerzas de cizallamiento aplicadas. Si éstas son elevadas, predomina el efecto elástico, mientras que si disminuyen, se convierte en una materia más viscosa. Además, tiene funcionesseudoplásticas y mecánicas; el AH endógeno que se encuentra en las articulaciones absorbe los golpes y lubrica la articulación en los movimientos lentos.

En cuanto a Hyalgan® e Hyalart®, se considera que actúan a través de un mecanismo de acción farmacológico, por lo que están registrados como medicamentos. Diversos estudios demuestran que el AH tiene, *in vivo* e *in vitro*, efectos sobre la función de los leucocitos (inhibición de fagocitosis, estimulación de la mitosis...). *In vitro* hay evidencias de que el AH afecta a la liberación del ácido araquidónico de los fibroblastos sinoviales, que es captado por los leucocitos y convertido en mediadores de la inflamación como prostaglandinas y leucotrienos, por lo que parece que podría tener propiedades antiinflamatorias.

Otros estudios *in vivo* realizados en animales, así como algún estudio preliminar llevado a cabo en seres humanos, muestran que, además de las propiedades antiinflamatorias, al AH se le podrían atribuir características analgésicas y anabólicas, si bien en muchos estudios la escala WOMAC no ha de-



## Viscosuplementación: revisión de productos con ácido hialurónico y sus características

mostrado un mayor efecto analgésico frente a placebo<sup>28,29</sup>.

En cambio, existen otros estudios que argumentan que la acción principal de la viscosuplementación es puramente mecánica, por lo que todos los productos deberían considerarse sanitarios. Debido a la existencia de estudios con diferentes conclusiones y otros tantos inconcluyentes, se deben realizar ensayos más específicos para definir el mecanismo de acción del AH y así poder clasificarlo de una manera adecuada<sup>8</sup>.

### Obtención

Los primeros preparados de AH se obtuvieron a partir de la cresta de gallo, pero estos últimos años se ha optado por la biotecnología y los productos obtenidos a partir de fermentaciones bacterianas de cultivos de diferentes especies de *Streptococcus*.

Los productos obtenidos por biotecnología evitan problemas de hipersensibilidad asociada a tejidos de origen animal, como la hipersensibilidad a proteínas aviares, plumas o algún producto o traza oval. Sin embargo, no está claro que la diferencia en los procesos de obtención sea significativa para la seguridad de los productos<sup>3,5,9</sup>.

### Composición

En cuanto a la composición de los productos, debemos considerar dos aspectos: la estructura y el peso moleculares, y la concentración.

Por una parte, atendiendo a la estructura molecular, se distinguen dos productos: el AH cuyo peso molecular entre los diversos productos oscila entre 500 y 3.600 kDa, y el hilano G-F20 (Synvisc® tiene un peso molecular de 6.000 kDa). Sin embargo, no se ha definido aún la importancia que tiene el peso molecular de los hialuronatos en la eficacia terapéutica del tratamiento.

Algunos autores sostienen que a mayor peso molecular el tratamiento sería más eficaz, puesto que aumentaría el peso molecular del AH intraarticular, que se encuentra habitualmente disminuido en la articulación artrósica. Además, algunos estudios corroboran esta teoría, como el de Smith y Ghosh<sup>7</sup>, en el que se estima que tanto el peso molecular co-

mo la concentración de AH intraarticular son importantes a la hora de estimular *de novo* la producción de AH endógeno, y un peso molecular mayor de 500 kDa es más efectivo.

Este hallazgo es compartido por otros autores; sin embargo, otros muchos estudios y revisiones, como la de Aviad y Hougt<sup>28</sup>, concluyen que las evidencias existentes acerca de la importancia del peso molecular no son sólidas y están basadas en el hecho de que las propiedades físicas y reológicas del AH son las responsables del efecto terapéutico y farmacológico del tratamiento.

Por otra parte, en cuanto a la concentración del AH, observamos que en la mayoría de los productos disponibles es del 1%, y concretamente Arthrum H® del 2%, Orthovisc® del 1,5% y Synvisc® del 0,8%. La mayor o menor concentración dependerá, igual que en el caso del peso molecular, de que el efecto terapéutico del AH esté basado en sus actividades físicas o farmacológicas.

Como podemos observar, ante la disparidad de opiniones son necesarios ensayos clínicos más específicos que clarifiquen y justifiquen la importancia del peso molecular del AH en la viscosuplementación.

El AH intraarticular debe cumplir una serie de requisitos fisicoquímicos y de estabilidad para su autorización con fines de viscosuplementación, como la ausencia de inmunogenicidad, la capacidad de difusión pasiva dentro del líquido sinovial, la disposición de una vida media larga y la dotación de propiedades reológicas determinadas. Por ello, el preparado de AH suele ir acompañado de coadyuvantes y estabilizantes, como el cloruro sódico o las sales de fosfatos hidratadas.

### Caducidad y conservación

El perfil de conservación y estabilidad de los productos seleccionados es parecido en la mayoría de los casos. Así, por lo general, los productos tienen una caducidad de 3 años desde su producción y deben conservarse a temperatura ambiente, menor de 25-30 °C, y evitando siempre la congelación.

En algunos casos se aconseja proteger el AH de la luz. Destacan por sus condiciones de conserva-

ción y caducidad Orthovisc®, que se debe conservar a entre 2 y 8 °C, y Euflexxa®, que tiene una caducidad de tan sólo 18 meses.

### Utilidad terapéutica

El AH se utiliza en traumatología como alternativa a los tratamientos convencionales para la artrosis de las articulaciones, principalmente de rodilla, aunque también se ha utilizado en otras articulaciones, como la cadera, la cintura, el tobillo, etc. Es un tratamiento indicado para pacientes que presentan sintomatología a pesar de haberse instaurado un tratamiento médico farmacológico y rehabilitador. El tratamiento es seguro y efectivo; se basa en la administración de una inyección de AH semanal, pero requiere varias inyecciones para ser eficaz, a excepción de *Durolane*®, que requiere sólo una inyección.

Se han realizado numerosos estudios comparativos entre el efecto que ejerce el AH frente a los corticoides, AINE y placebo. Así, y como ocurre en la mayoría de los apartados discutidos hasta el momento, no hay diferencias significativas en los resultados obtenidos con el tratamiento de AH frente al resto de fármacos, si bien en todos los casos el resultado es positivo y los pacientes notan una mejoría de su lesión con el tiempo.

El candidato ideal para la viscosuplementación está aún por definir en cuanto a edad, gravedad de la patología y nivel de síntomas. Dahlberg et al.<sup>30</sup> y Henderson et al.<sup>31</sup> realizaron diferentes estudios aleatorizados y doble ciego, pero no obtuvieron pruebas suficientes para concluir que la terapia con AH fuera más efectiva que con placebo.

Sin embargo, un subgrupo de pacientes mayores de 60 años de edad con síntomas más severos obtuvo mejores resultados con el tratamiento de inyecciones intraarticulares. Al contrario, en otros estudios, como el de Listrat et al.<sup>32</sup>, se afirma que el tratamiento con AH obtiene más beneficios que un tratamiento estándar con placebo, ya que el grupo tratado con AH mostró más beneficios que el que tomó naproxeno (AINE) o placebo.

En cuanto al esquema de administración y el número de ciclos, existen pocas evidencias. Apenas

hay estudios que demuestren que los ciclos de 3 inyecciones intraarticulares sean más o menos efectivos que los de 5 inyecciones intraarticulares, en ambos casos 1 por semana, ni siquiera que muestren mayor beneficio frente a una única inyección intraarticular.

En cuanto a los efectos adversos, los preparados comercializados de AH tienen un perfil de seguridad y tolerancia adecuado. Se ha observado que los pacientes con sobrepeso y artrosis avanzada presentan peores resultados. Las reacciones adversas que los pacientes han experimentado tras la administración intraarticular de AH son dolor, hinchazón y derrame de la zona de inyección. También se han descrito casos de artritis pseudogotosa, así como casos esporádicos de anafilaxia y artritis séptica<sup>33,34</sup>.

### Conclusiones

La heterogeneidad mostrada en los diferentes estudios conlleva que en la actualidad no se disponga de datos concluyentes que avalen la utilización de AH como tratamiento de primera línea en la osteoartritis. Si bien podemos decir que las inyecciones de AH son beneficiosas para tratar las patologías reumáticas y traumatológicas relacionadas con las articulaciones, especialmente la rodilla, los estudios disponibles actualmente no demuestran mejores resultados que los obtenidos con terapias convencionales, como los AINE y los corticoides. Se deben llevar a cabo estudios más específicos y a largo plazo para determinar su efectividad frente a terapias alternativas.

En cuanto al mecanismo farmacológico, todavía no hay suficientes estudios concluyentes que confirmen que el AH tiene propiedades más allá de las meramente mecánicas. Aunque algunos estudios atribuyen al AH acciones antiinflamatorias y analgésicas, se requieren estudios más específicos al respecto. Asimismo, tampoco queda clara la importancia que tiene el peso molecular en los efectos terapéuticos del AH.

Finalmente, cabe indicar que la oferta de productos para la viscosuplementación disponible actual-

## Viscosuplementación: revisión de productos con ácido hialurónico y sus características

mente en nuestro país es amplia y con variaciones de unos a otros en cada una de sus características (concentración, indicaciones, peso molecular, conservación, etc.). ■

### Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.es-cima>
2. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. Londres: Pharmaceutica Press, 2005.
3. Balazs EA. Viscoelastic properties of hyaluronan and its therapeutic use. En: Garg HG, Hales CA, eds. Chemistry and Biology of Hyaluronan, 1.ª ed. Amsterdam: Elsevier, 2004.
4. Polache Vengud J. Viscosuplementación: revisión de los diferentes hialuronatos en España. *Farm Hosp.* 2000; 24(6): 371-376.
5. Sánchez I, Ferrero A, Aguilar JJ, Climent JM, Conejero JA, Flórez MT, et al. Manual SERMEF de rehabilitación y medicina física. Madrid: Panamericana, 2006.
6. DeGroot III H, Uzunishvili S, Weir R, Al-omari A, Gomes B. Intra-articular injection of hyaluronic acid is not superior to saline solution injection for ankle arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 2-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.J.01763>
7. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int.* 1987; 7: 113-122.
8. Alonso Carro G, Villanueva Braya P. Aplicaciones químicas y efectos de la viscosuplementación en la artrosis de rodilla. *Rev Ortop Traumatol.* 2002; 5: 458-464.
9. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interaction with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol.* 1994; 12: 75-82.
10. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int.* 1987; 7: 113-122.
11. Cefalu Ch, Waddell D. Viscosupplementation: treatment alternative for osteoarthritis of the knee. *Geriatrics.* 1999; 54(10): 51-57.
12. Informe de ácido hialurónico estabilizado en el tratamiento de la artrosis. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2006.
13. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12(8): 642-649.
14. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T; Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(8): 1.039-1.049.
15. <http://www.socream.sld.cu/farmacos/hialuronato.htm>
16. <http://www.bohusbiotech.se/page/7/hyaluronicacid.htm>
17. <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=70805>
18. <http://www.orthoviscline.com/about-orthovisc>
19. <http://www.synvisccone.com/HCP/about/efficacy.aspx>
20. <http://www.tedecmeijadant.com/ProductInformation.aspx>
21. <http://www.ostenil.ca/ostenilR/monographie-de-produit/>
22. [http://www.meda.es/index.php?fk\\_value=81](http://www.meda.es/index.php?fk_value=81)
23. <http://www.tusprospectos.com/go-on-sol-estril-1/>
24. [http://global.smith-nephew.com/us/patients/images/Clinical\\_Therapies/Packagelnsert.pdf](http://global.smith-nephew.com/us/patients/images/Clinical_Therapies/Packagelnsert.pdf)
25. <http://www.lca-pharma.com/docs/ARTHRUM-en.pdf>
26. [http://www.euflexxa.com/files/euflexxa\\_physician.pdf](http://www.euflexxa.com/files/euflexxa_physician.pdf)
27. <http://www.jfponline.com/Pages.asp?AID=4321>
28. Aviad AD, Hought JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodiumhyaluronate): how significant is it? *J Rheumatol.* 1998; 25: 2.056-2.057.
29. Escobar A, Quintana JM, Bilbao A, Azkárte J, Güenaga JI. Validation of the Spanish version of the WOMAC questionnaire for patients with hip or knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2002; 21: 466-471.
30. Dahlberg L, Lohmander LS, Tyd L. Intraarticular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain. A one-year double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 521-528.
31. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kDa hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomized single center double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53: 529-534.
32. Listrat V, Ayrat X, Paternello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart.* 1997; 5: 153-160.
33. Thomson. Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional, 24.ª ed. Volume 1. Plus Updates. Content reviewed by the United States Pharmacopeial Convention, Inc. Greenwood Village, CO, 2004.
34. <http://temasdebioquimica.wordpress.com/2009/06/23/homopolisacidos-de-interes-biomedico>