

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**GRADO MEDICINA**



**FACTORES CONDICIONANTES DE MEJORÍA CLÍNICAMENTE  
SIGNIFICATIVA EN ARTROSIS DE RODILLA MEDIANTE LA  
ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO**

Nombre del Tutor Clínico: Dr. Carlos Guillen Astete

Servicio del Tutor Clínico: Reumatología

Nombre de la tutora metodológica: Dra. Mónica Terrazo Felipe

Nombre del alumno: Sofía Quintana Minguito

**Año:** 2024 -2025

**Hospital Universitario HLA Moncloa**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor clínico, Carlos Guillen Astete, por su orientación y ayuda en la realización de este TFG, así como por habernos acercado al mundo de la reumatología con tanto interés y de una manera tan enriquecedora. También quiero mencionar a Rosa Manzo, Teresa García y Carmen Costa, del servicio de reumatología del Hospital Ramón y Cajal, por haber hecho posible este estudio. Un agradecimiento especial a los pacientes que han participado, por su tiempo y disposición.

A mis compañeros de clase, gracias por la ayuda mutua durante estos años y por haber llegado juntos hasta el final. Me enorgullece todo lo que hemos logrado.

Por último, a mi familia, por haberme impulsado en este camino y por su apoyo incondicional en todo momento. Y a Sabrina Reale y Mario Barrera, gracias por siempre creer en mí y hacer que Madrid se sintiera un poco más como casa.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
Justificación del estudio.....	8
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>10</b>
DISEÑO.....	10
POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....	<b>10</b>
Ámbito de estudio.....	10
Marco temporal .....	10
Pacientes .....	10
Criterios de inclusión y de exclusión .....	10
Cálculo del tamaño muestral .....	10
<b>VARIABLES DEL ESTUDIO</b> .....	<b>11</b>
<b>RECOGIDA DE DATOS</b> .....	<b>12</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>12</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b> .....	<b>14</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>29</b>
Anexo I. Descripción breve de las variables recogidas en el estudio .....	29
Anexo II Compromisos del tutor y de la estudiante .....	30
Anexo III. Hojas de información al participante y Consentimiento Informado .....	31
Anexo IV. Escala visual-analógica (EVA) de dolor .....	37
Anexo V. Informe aprobación CEIm Hospital Ramón y Cajal.....	38

## RESUMEN

**Introducción:** Hay controversia sobre la efectividad de las inyecciones de ácido hialurónico (IAH) en las personas con osteoartritis de rodilla (AdR). Los objetivos de este estudio eran determinar el cambio en las puntuaciones de la Escala Visual Analógica de dolor (EVA-dolor) y qué factores indican que los pacientes alcanzan una mejoría significativa en la puntuación de la EVA de dolor tres meses después de la IAH.

**Metodología:** Estudio observacional prospectivo de pacientes con AdR de rodilla a los que se les ofreció un tratamiento con IAH. Se recogieron datos demográficos, clínicos, radiológicos y del estado cognitivo de los pacientes. Se evaluó su nivel de dolor con la EVA-dolor antes de la IAH y tres meses más tarde. Análisis estadístico: se analizó el porcentaje de pacientes en los que disminuyeron en  $\geq 3$  puntos la EVA-dolor a los 3 meses y se realizó una regresión logística para ver qué variables estaban relacionadas con esa mejoría.

**Resultados:** Se encontró que un 38,7% de los pacientes de nuestra muestra tuvieron una disminución en  $\geq 3$  puntos en la EVA-dolor a los 3 meses tras la IAH. Las variables relacionadas con esta mejora fueron: la artrosis leve y la vía de aplicación de la IAH intraarticular. Y los de menos de 65 años tuvieron menor probabilidad de mejora. De las variables analizadas, no fueron estadísticamente significativas ni el sexo, ni el estado cognitivo del paciente, ni quien aplicó la IAH, ni el volumen ni la concentración de la IAH.

**Conclusiones:** La IAH resultó beneficiosa a tres meses para el 38,7% de la muestra. La IAH vía intraarticular, y la artrosis de rodilla leve estaban más relacionados con esa mejoría mientras que en los pacientes menores de 65 era menos probable la mejora. Dado que es una intervención menos agresiva, esta puede ser una opción adecuada para los pacientes que tienen ese perfil.

**Palabras clave:** Ácido hialurónico; inyecciones intraarticulares; osteoartritis de rodilla; evaluación del dolor.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** There is controversy regarding the effectiveness of hyaluronic acid injections (HAI) in people with knee osteoarthritis (KOA). The aims of this study were to determine the change in the Visual Analogue Pain Scale (VAS pain) scores and which factors indicate that patients achieve a significant improvement in VAS pain score three months after a HAI.

**Methodology:** Prospective study of patients with KOA who were offered HAI treatment. Demographic, clinical, radiological and cognitive data were collected. Their pain level was assessed with VAS pain before HAI and three months later. Statistical analysis: The percentage of patients who decreased by  $\geq 3$  points in VAS pain at 3 months was analyzed and a logistic regression was performed to determine which variables were related to this improvement.

**Results:** We found that 38.7% of patients in our sample had a decrease of  $\geq 3$  points on the VAS-pain at 3 months after IAH. The variables associated with this improvement were having mild osteoarthritis and the route of intra-articular IAH administration. Being younger than 65 years of age was associated with a lower likelihood of improvement. Of the variables analyzed, sex, the patient's cognitive status, the person who administered the IAH, and the injected volume and its concentration were not statistically significant.

**Conclusions:** IAH was beneficial at three months for 38.7% of the sample. Intra-articular IAH and mild knee osteoarthritis were more closely associated with this improvement, while improvement was less likely in patients younger than 65. Given its less aggressive nature, this may be an appropriate option for patients with this profile.

**Keywords:** Hyaluronic Acid; Injections, Intraarticular; Osteoarthritis of Knee; Pain Assessment.

## INTRODUCCIÓN

La artrosis de rodilla (AdR) es una enfermedad degenerativa y de desgaste que se presenta con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, pero que también puede darse en personas más jóvenes debido a lesiones previas en la rodilla. El cartílago se desgasta gradualmente, disminuyendo la protección de los huesos, provocando inflamación. El síntoma más común de la AdR es el dolor, que empeora con la actividad y mejora con el reposo. Otros síntomas son la rigidez y dificultad para mover la rodilla, lo que limita la movilidad de los pacientes con artrosis. (1,2)

Una revisión de diversos estudios muestra la alta prevalencia de AdR en todo el mundo, con una mayor proporción entre las personas mayores, las mujeres, algunos grupos raciales y étnicos e individuos con un estatus socioeconómico bajo. (3,4) Se estima que la prevalencia es del 16 %, con variabilidad en las cifras según estudios, siendo mayor en adultos mayores (23%) y mujeres, siendo la incidencia global de AdR de 203 por 10000 personas-año en personas mayores de 20 años, según se informa en otra revisión (5). Sin embargo, la incidencia y prevalencia de la AdR pueden variar significativamente según la región y el nivel socioeconómico. Se estima que la prevalencia de AdR en los Estados Unidos es de un 11%, habiéndose doblado su prevalencia en la era postindustrial. (6) En el Reino Unido se estima que la incidencia es 6,8 por 1000 personas-años y la prevalencia es del 10,8%, (7). La prevalencia de AdR en España, según el estudio EPISER2016, se estima en un 13,83%, siendo mayor en mujeres (16,58%) que en hombres (11,04%) con una incidencia de 6,5/1000 personas-año en un estudio realizado en Cataluña. (8-9)

La AdR es más común en adultos mayores porque el cartílago de las articulaciones se descompone naturalmente con el tiempo. El exceso de peso ejerce una presión adicional sobre la rodilla, lo que puede provocar osteoartrosis (OA). El antecedente de OA en familiares ascendentes de primer grado incrementa el riesgo de desarrollarla. Los antecedentes de lesión previa de rodilla pueden aumentar el riesgo de desarrollar OA en la articulación afectada. Y ciertos trabajos o actividades que requieren el uso repetitivo de las articulaciones de la rodilla también pueden aumentar el riesgo de OA. (4)

El diagnóstico de la AdR se hace a través de la anamnesis en función de la presencia de ciertos factores de riesgo, síntomas y tras un examen físico. La radiografía simple

presenta hallazgos típicos de estrechamiento de espacio en las articulaciones, osteofitos y esclerosis ósea subcondral y quistes subcondrales. El sistema más utilizado para clasificar radiológicamente la AdR es el sistema de Kellgren-Lawrence que clasifica la gravedad de la AdR en diferentes grados según características radiográficas específicas. (10,11)

No existe cura para la artrosis de rodilla, pero existen tratamientos que pueden ayudar a controlar el dolor y la inflamación. Las opciones de tratamiento pueden incluir analgésicos (ibuprofeno o acetaminofén), rehabilitación, inyecciones en la articulación de corticosteroides, de ácido hialurónico, o de plasma rico en plaquetas, según la gravedad de la enfermedad. (12) Finalmente, en aquellos casos con mayor sintomatología o limitación, se puede optar por la cirugía de prótesis de rodilla.

Como se ha mencionado anteriormente, la IAH intraarticular es una de las alternativas terapéuticas que actualmente se emplean, aunque en las guías no existe acuerdo con respecto a su efectividad. (13) La Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) advierte contra el uso rutinario de IAH intraarticulares en pacientes con AdR sintomática (13). En cambio, según la EULAR (European alliance of associations for Rheumatology) "el ácido hialurónico (...) probablemente sea eficaz en la AdR, pero el tamaño del efecto es relativamente pequeño, los pacientes no están bien definidos y los aspectos farmacoeconómicos de ese tratamiento no están bien establecidos".(13) Existen numerosos artículos, incluidos algunos que corresponden a revisiones sistemáticas y metaanálisis, que analizan los beneficios de la IAH en estos pacientes y presentan resultados variados. Algunos autores señalan que, hasta la fecha, la evidencia disponible es escasa o insuficiente (15,16); otros encuentran un efecto moderado entre las 6 y 8 semanas posteriores a la administración, aunque este efecto resulta dudoso a los seis meses (17); mientras que ciertos estudios concluyen que podría existir un efecto positivo y una buena tolerancia a largo plazo (18).

Medir la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en personas con AdR es un aspecto esencial para determinar el impacto de la enfermedad en el paciente, según él o ella lo percibe, y la eficacia de las intervenciones de tratamiento. Se utilizan habitualmente varias herramientas que son cuestionarios estandarizados para determinar la CVRS en pacientes con AdR. Tal y como describe E. Nieto la Escala visual analógica (EVA), ideada por Scott Huskinson en 1976, es el método de medición empleado con más frecuencia en la

evaluación del dolor (19). Tiene dos posibles formatos, de 0 a 100 mm, o como escala numérica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en diez segmentos iguales de 1 cm; las mediciones se acompañan con descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marcan “ningún dolor” (0) y “máximo dolor” (10). El paciente es libre de indicar sobre una línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los dos extremos de esta. La EVA es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, y es útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Su validez para la medición del dolor ha sido demostrada en numerosos estudios y su fiabilidad ha resultado ser satisfactoria (20,21).

### **Justificación del estudio**

Actualmente aún hay controversia sobre la utilidad de la IAH en las personas con AdR habiendo algunos estudios que han apoyado la efectividad de la misma a corto plazo, pero quedando por determinar en cuantos pacientes se produce un cambio clínicamente relevante y, sobre todo, identificar qué factores están relacionados con que haya una mejoría clínica o no.(23,24) Así, en este estudio, se plantea determinar el cambio en las puntuaciones de la EVA de dolor y encontrar qué factores indican que pacientes alcanzaban una mejoría significativa en la puntuación de la EVA de dolor tres meses después de la administración de IAH.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **Hipótesis**

#### Hipótesis principal

- Al menos un 15% del total de la muestra de pacientes con artrosis de rodilla experimentará a los tres meses de la inyección intraarticular de ácido hialurónico una reducción clínicamente significativa en la de la EVA de dolor (reducción de al menos 3 puntos).

### **Objetivos**

#### Objetivo principal

- Determinar qué porcentaje de pacientes con artrosis de rodilla a los que se les administre una inyección intraarticular de ácido hialurónico obtienen cambios clínicamente significativos (reducción de al menos 3 puntos) en la EVA de dolor, respecto de sus valores basales a los tres meses tras la inyección.

#### Objetivo secundario

- Determinar qué condicionantes (socio demográficas, clínico-radiológicos y de la administración de la IAH) se asocian con una mayor mejoría clínica del paciente con artrosis de rodilla, en términos de reducción de  $\geq 3$  puntos en la escala EVA de dolor, a los tres meses de la IAH en comparación con sus valores previos a la IAH.

## **METODOLOGÍA**

**DISEÑO:** El estudio se diseñó con un enfoque prospectivo, observacional, analítico, longitudinal, con seguimiento de tres meses en pacientes con AdR.

### **POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Ámbito de estudio. El Hospital Ramón y Cajal de Madrid, que atiende pacientes con AdR procedentes de 11 centros de salud, 2 centros de especialidades y del propio hospital (servicios de geriatría, rehabilitación, traumatología y reumatología). La población que abarca el hospital, según el censo de la Consejería de Sanidad de Madrid, es de 605.000 habitantes.

Marco temporal: Se realizó un seguimiento de tres meses tras la IAH.

Pacientes: Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de AdR entre 2022 y 2024.

Criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años de ambos sexos.
- Administración IAH en al menos una vez y en los últimos 3 meses.

Criterios de exclusión

- Imposibilidad de acceso a la documentación clínica física o electrónica en su correspondiente caso.
- Administración simultánea de corticoides o anestésicos junto con la IAH.
- Imposibilidad de recoger la variable de desenlace por ausencia de registro en la historia clínica e incapacidad del paciente para expresarla aún con asistencia de su correspondiente cuidador.
- 

Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se estimó que se precisaban 137 sujetos, asumiendo que la proporción inicial de personas con un nivel alto de dolor, medido por la escala EVA de dolor, fuera del 80% y tras los tres meses después de la inyección intraarticular de ácido hialurónico se redujera a un 65%. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10% (cálculo realizado por medio de la “Calculadora de Tamaño muestral GRANMO”. Versión

7.11 marzo 2011). Se consideró que con la muestra que se disponía en el Hospital Ramón y Cajal (> 400 pacientes) se tendría un tamaño muestral suficiente para cumplir con los objetivos de este estudio.

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

Descripción de las variables a estudio (ver Anexo I). Se incluyeron las siguientes variables:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS: Sexo, edad (años) al momento de la administración de la IAH.

VARIABLES CLÍNICAS: Estado cognitivo, según evaluación realizada por el facultativo responsable del paciente. La evaluación se realizó por medio del Índice de Barthel (22, 23).

VARIABLES CLÍNICO-RADIOLÓGICAS: diagnóstico de la rodilla infiltrada con IAH, que incluye condromalacia, artrosis leve I-II o artrosis grave o avanzada III-IV según la escala de Kellgren-Lawrence (10).

VARIABLES RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN DE IAH: Administrador (adjunto o residente); volumen administrado (de 2 a 4 ml); vía de acceso parapatelar o intraarticular; densidad del material administrado ( $>/\leq 2,4$  g/ml). Todas las variables fueron recogidas de la historia clínica de los pacientes.

HERRAMIENTA DE MEDIDA DE RESULTADO:

El resultado de la Escala Visual Analógica de dolor (EVA) fue elegida como la variable dependiente del estudio. Esta escala permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de dolor. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad, y en el derecho la mayor intensidad. Se pedía al paciente que marcara en la línea el punto que indicara la intensidad y se midió con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros (cm). El valor de la EVA puede ir de 0, no dolor, a 10, máximo dolor y su cambio tras una segunda medición, teóricamente, de -10 a +10. La valoración fue: Dolor leve si el paciente puntuaba el dolor como menor de 3 cm; Dolor moderado si la valoración se situaba entre 4 y 7 cm; Dolor severo si la valoración era igual o superior a 8 cm. Según se ha indicado en otros estudios, una reducción  $\geq 3$  puntos del momento basal a tres meses en

la EVAd se consideró que era una mejoría clínicamente relevante (24). Se recogió la EVAd antes de la IAH y a los tres meses de la misma.

## **RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y puntualmente mediante entrevistas, cuando la información disponible en las historias clínicas era insuficiente. Los datos fueron recogidos mediante un cuaderno de recogida de datos y volcados a una base de datos electrónica. Los documentos fuente fueron custodiados por el investigador principal. Toda información relacionada con la identidad de los pacientes fue codificada al ser transferida a la base de datos electrónica. A esta base de datos solamente tuvieron acceso los miembros del equipo investigador. Al término del estudio, esta base de datos siguió siendo custodiada por el investigador principal. El contacto con el paciente se llevó a cabo de forma telefónica para concertar una reunión presencial cuando fue necesario. En todos los contactos telefónicos, los pacientes eran informados de: propósito y características del estudio; identidad del investigador principal y del investigador que realiza la entrevista; posibilidad de rechazar la participación telefónica; opción de llevar a cabo la entrevista de forma presencial; y solicitud de consentimiento verbal.

Se protocolizó que antes de proceder a una IAH el paciente rellenara la hoja con la EVAd y a los tres meses de la misma. Nunca se infiltraron dos rodillas el mismo día. La revisión se hizo a los 3 meses.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se presentan las características de los pacientes revisados por medio de estadísticos de tendencia central y dispersión (medias, medianas, desviación estándar y rango intercuartil (RIC)) para variables continuas, según si su distribución es normal o no, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y frecuencia y proporciones para variables categóricas. Las variables continuas (edad, y EVAd) se categorizaron. La edad se categorizó en cuatro categorías (menor de 65, de 65 a 74, de 75 a 84, mayor de 84 años), según criterio teórico, y la variable de resultado del cambio a los tres meses respecto a los valores basales de la

escala de EVA dolor se dicotomizó en función de si había habido una reducción de 3 o más puntos en la EVA dolor con respecto a los valores antes de la IAH.

Se realizó un análisis bivariado con la variable de cambio en la EVA dolor tres meses después de la IAH. Para determinar la existencia de relación entre las variables demográficas, clínicas y clínico-radiológicas y las inherentes a la IAH con los cambios en la EVA dolor, y dado que la variable de resultado era dicotómica y las variables independientes fueron categóricas con dos o más categorías, se utilizó en todos los casos la prueba de Chi-cuadrado. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple donde la variable dependiente de interés era la reducción  $\geq 3$  puntos, o no, del momento basal a tres meses en la EVA de dolor, y las posibles variables independientes eran todas las anteriormente descritas. En el análisis de regresión múltiple se incluyeron aquellas variables que presentaron un  $p$ -valor igual o inferior a 0,10 en el análisis bivariado. El ajuste del modelo multivariado se realizó según los siguientes pasos: después de introducir todas las variables que tenían un  $p$ -valor igual o inferior a 0,10 y valorar el ajuste, se repitió el análisis eliminando aquellas variables que no eran estadísticamente significativas y se volvió a realizar el análisis para valorar el ajuste del modelo. Finalmente se comparó el ajuste de los modelos por medio de los valores del Criterio de Información de Akaike (AIC) y del Criterio de Información Bayesiano (BIC), eligiendo el modelo que tuvo un valor más bajo en estos índices. Se consideraron variables estadísticamente significativas aquellas que obtuvieron un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis se empleó el programa Jamovi para MacOs versión 2.4.12.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética, según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la Unión Europea sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se solicitó el consentimiento informado de los pacientes (incluido un modelo como anexo) y se usaron bases de datos disociadas con datos seudonimizados. El protocolo fue evaluado y aprobado por parte del Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

## RESULTADOS

### Diagrama de flujo del estudio

Se seleccionaron 440 pacientes, pero cuatro (0,9%) fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección, cinco (1,13%) por razones médicas no atribuibles al tratamiento estudiado y 10 (2,27%) decidieron no participar (Figura 1).

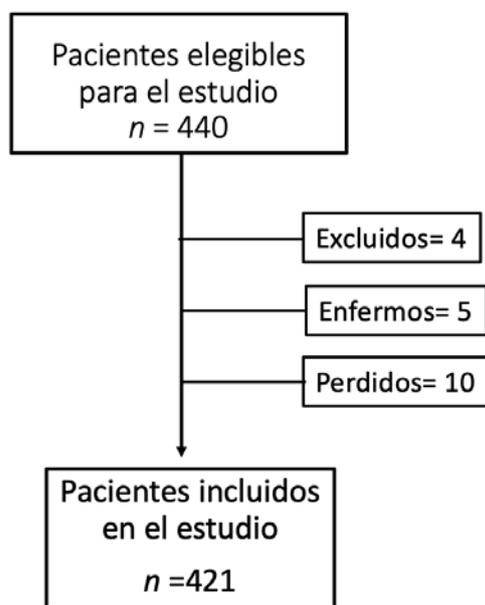


Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio

### Descripción demográfica y clínica de la muestra

La muestra de este estudio incluyó 421 pacientes, con una edad mediana de 74 años (RIC: 66-83), siendo un 84,1% mujeres, presentando la mayoría de ellos un diagnóstico de artrosis leve I-II (72%) y sin afectación cognitiva en un 81,2%. La mayoría de las intervenciones fueron realizadas por residentes (61%), por vía parapatelar (60,8%) con una concentración de ácido hialurónico  $>2,4$  g/ml en un 55,1% de los casos (Tabla 1).

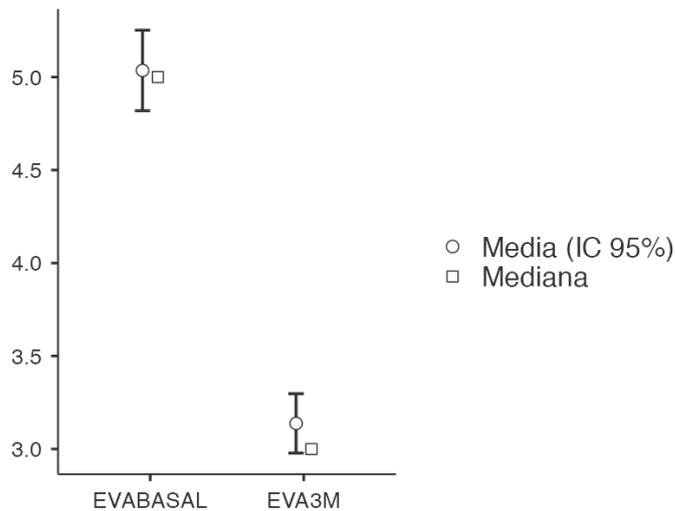
**Tabla 1.** Análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas

Variable	Frecuencia	Porcentajes
Edad		
Menor 65	88	20,9%
De 65 a 74	125	29,7%
De 75 a 84	121	28,7%
>=85	87	20,7%
Sexo		
Mujer	354	84,1 %
Hombre	67	15,9 %
Diagnóstico		
Condromalacia	37	8,8%
Artrosis leve I-II	303	72,0%
Artrosis grave III-IV	81	19,2%
Estado cognitivo		
Normal	342	81,2%
Afectación leve	64	15,2%
Afectación moderada	11	2,6%
Afectación grave	4	1,0%
Operador		
Residente	257	61,0%
Adjunto	164	39,0%
Vía administración AH		
Intraarticular	165	39,2%
Parapatelar	256	60,8%
Volumen		
2 ml	122	29,0%
3 ml	165	39,2%
4 ml	134	31,8%
Concentración AH		
≤2,4 g/ml	189	44,9%
>2,4 g/ml	232	55,1%

### **Descripción de los cambios a tres meses en las puntuaciones en la variable Escala Visual Analógica-dolor**

Las variables EVA basal, a los tres meses y su cambio no siguieron una distribución normal según el test de Shapiro-Wilk ( $p < 0,001$ ), por lo que. Se presentan los datos de las medianas y rangos intercuartiles (RIC). Los pacientes presentaron de mediana 5 puntos (RIC

= 3-7) antes de la intervención en la EVA de dolor. A los tres meses tras la intervención presentaron de mediana 3 puntos (*RIC* = 2-4), con una reducción mediana en la EVA de -2 puntos (*RIC* = 0 -4); Figura 2, Tabla 2). Del total de pacientes, 163 (38,7%) tuvieron una reducción  $\geq 3$  puntos en la EVA del dolor, y 258 (61,3%) no.



**Figura 2. Cambios en la EVA dolor de antes de la IAH y a los tres meses**

**Tabla 2.** Análisis descriptivo de la variable de evaluación de la Escala Visual Analógica de dolor

Variable	Mediana	Rango intercuartil
EVA basal	5,0	3,00-7,00
EVA 3 meses	3,0	2,00-4,00
EVA diferencia	-2,00	-4,00 a 0,00

### **Descripción de la relación de las variables demográficas y clínicas con la variable cambio $\geq 3$ puntos en la Escala Visual Analógica del dolor**

Las variables edad, sexo, diagnóstico y vía de administración de la IAH estuvieron relacionadas estadísticamente con la reducción  $\geq 3$  puntos en la EVA del dolor. Las personas de entre 65 y 84 años, las mujeres, aquellos con artrosis leve y a los que se les administró la

IAH por vía intraarticular tuvieron reducciones  $\geq 3$  puntos en la EVA del dolor de antes de la IAH a tres meses tras la IAH en mayor proporción. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Análisis bivariado con el cambio en la Escala Visual Analógica del dolor tres meses después de la IAH (ganancia  $\geq 3$  puntos del momento basal a tres meses)

Variable	Reducción en EVA $\geq 3$ puntos		p-valor
	Alcanzado	No alcanzado	
Edad categórica			<0,001
Menor de 65	16 18,2%	72 81,8%	
De 65 a 74	66 52,8%	59 47,2%	
De 75 a 84	56 46,3%	65 53,7%	
$\geq 85$	25 28,7%	62 71,3%	
Sexo			0,007
Mujer	147 41,5%	207 58,5%	
Hombre	16 23,9%	51 76,1%	
Diagnóstico			<0,001
Condromalacia	6 16,2%	31 83,8%	
Artrosis leve I-II	148 48,8%	155 51,2%	
Artrosis grave III-IV	9 11,1%	72 88,9%	
Estado cognitivo			0,92
Normal	132 38,6%	210 61,4%	
Afectación leve	25 39,1%	39 60,9%	
Afectación moderada	5 45,5%	6 54,5%	
Afectación grave	1 25,0%	3 75,0%	
Operador			0,47
Residente	96 37,4%	161 62,6%	
Adjunto	67 40,9%	97 59,1%	
Vía			<0,001
Intraarticular	89 53,9%	76 46,1%	
Parapatelar	74 28,9%	182 71,1%	
Volumen (ml)			0,30
2	53 43,4%	69 56,6%	
3	57 34,5%	108 65,5%	
4	53 39,6%	81 60,4%	
Concentración			0,065
$\leq 2,4$ g/ml	64 33,9%	125 66,1%	
$> 2,4$ g/ml	99 42,7%	133 57,3%	

## Análisis multivariante

Para medir la asociación entre la variable binomial “reducción en la puntuación de la escala EVA de dolor, de antes de la IAH a los tres meses tras ella en 3 o más puntos” y el resto de variables se realizó un análisis multivariante de regresión logística binomial inicialmente con las variables edad, sexo, diagnóstico, concentración y vía de administración de la IAH. En el modelo final ( $\chi^2$  (6) =90,4,  $p < 0,001$ ) quedaron aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas (Tabla 4), valorándose que este modelo final presentaba unos valores de AIC prácticamente similar y BIC un poco más bajo en comparación con el modelo inicial (AIC =484 y BIC = 520 para el modelo inicial en comparación con AIC = 486 y BIC = 514 para el modelo final) por lo que se escogió este modelo.

**Tabla 4.** Análisis de regresión logística multivariable del cambio en la Escala Visual Analógica del dolor (ganancia  $\geq 3$  puntos del momento basal a tres meses)

Variable	Ganancia en EVAd $\geq 3$ puntos		Valor p
	OR	IC 95%	
Edad categorizada			
Menor 65	0,36	0,16-0,81	0,01
De 65 a 74	1,44	0,75-2,78	0,27
De 75 a 84	1,70	0,90-3,25	0,10
$\geq 85$	Referencia		
Diagnostico			
Condromalacia	Referencia		
Artrosis leve I-II	2,91	1,08-7,87	0,035
Artrosis avanzada III-IV	0,45	0,13-1,56	0,21
Vía			< 0,001
Parapatelar	Referencia		
Intraarticular	2,40	1,51-3,80	
Ajuste del modelo	AIC: 486 BIC: 514		

OR: Odds ratio o razón de probabilidades; IC 95%: intervalos de confianza al 95%

AIC: Criterio de Información de Akaike; BIC: Criterio de Información Bayesiano

Encontramos que estaban relacionadas con la reducción de 3 puntos o más en la puntuación de la EVA total a los tres meses: la edad, teniendo un OR de 0,36 de menor probabilidad de reducción  $\geq 3$  puntos aquellos menores de 65 años, comparado con los mayores de 84 años; el diagnóstico de la gravedad de la artrosis en la rodilla, teniendo un OR de 2,91 de mayor probabilidad de ganancia los de artrosis leve I-II en comparación con los que tenían condromalacia; y la vía de aplicación de la IAH, teniendo un OR de 2,4 de mayor probabilidad de ganancia cuando se realizó vía intraarticular, en comparación con la parapatelar. De las variables analizadas, no fueron estadísticamente significativas ni el sexo ni el estado cognitivo del paciente, ni quien aplicó la IAH ni su concentración o el volumen inyectado. (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo de pacientes con artrosis de rodilla, con diferentes niveles de gravedad de la misma, que han sido tratados con IAH, hemos podido ver que un 38.7% de los pacientes tuvieron una mejora  $\geq 3$  puntos en la EVA, lo que puede considerarse un porcentaje importante de mejoría clínicamente relevante. También hemos mostrado que las características de los que han tenido esa mejoría están relacionadas con la edad, teniendo menor probabilidad de reducción  $\geq 3$  puntos quienes tenían menos de 65 años, comparado con los mayores de 84 años, el diagnóstico de la gravedad de la artrosis en la rodilla, teniendo mayor probabilidad de ganancia los de artrosis leve I-II en comparación con los que tenían condromalacia, y la vía de aplicación de la IAH, teniendo mayor probabilidad cuando se realizó vía intraarticular, en comparación con la parapatelar, no estando relacionadas con esa mejoría ni el sexo, ni el estado cognitivo del paciente, el volumen o la concentración de la IAH ni quien la aplico.

La efectividad de la IAH en pacientes con artrosis de rodilla es un tema relativamente controvertido. Existen estudios que no encuentran un beneficio en su administración y, por lo tanto, no lo recomiendan (13), otros en los que las evidencias dicen que no son concluyentes, (15,16) a algunas guías que si lo recomiendan (14). Según una revisión, hay evidencia de que el ácido hialurónico reduce los síntomas de la osteoartritis y el daño estructural, así como su capacidad para retrasar la cirugía protésica y que, por lo tanto, debe considerarse como una terapia a largo plazo (25). Nuestro estudio encontró que, en un porcentaje importante de nuestra muestra (38,7%), la IAH disminuyó en 3 puntos o más la percepción del dolor en la escala EVA, lo que es una disminución importante.

En un ensayo clínico, con grupo placebo control, encontraron una rápida disminución en la puntuación media del dolor en la escala EVA dolor desde el inicio hasta la semana 1 ( $26 \pm 24$  mm en el grupo con una formulación de ácido hialurónico frente a  $23 \pm 23$  mm en el grupo placebo, en una escala EVA-dolor de 0-100 mm); la intensidad del dolor continuó disminuyendo durante las 24 semanas de seguimiento, alcanzando un cambio medio de  $35 \pm 28$  mm al inicio a  $32 \pm 27$  mm en la semana 24 (26).

En otro estudio similar al nuestro, en el que también trataban con una inyección intraarticular de ácido hialurónico a pacientes con artrosis de rodilla, encontraron que, en

una muestra de 102 pacientes con osteoartritis primaria de rodilla de leve a moderada (grados 1 a 3 de Kellgren-Lawrence), la inyección intraarticular de ácido hialurónico producía una respuesta positiva en un 57% de los pacientes a los tres meses de la inyección (27). La respuesta al tratamiento se clasificó como un éxito si el paciente tenía una mejoría de 20 puntos en la escala EVA (en una escala de 0-100). Estos autores encontraron que, de media, la reducción en la escala EVA-dolor fue de 3,7 puntos. Nuestro estudio, en cambio, contaba con más pacientes y con un mayor rango de gravedad de los pacientes, según la escala de Kellgren-Lawrence, teniendo a un 19% de la muestra en grados 3-4 de gravedad. Nosotros encontramos una menor reducción en la escala EVA-dolor en toda la muestra (mediana de 2 puntos en una escala de 10), y que la mejoría, pero de más de tres puntos, se daba en casi un 39 % del total de la muestra. En ese mismo estudio también identificaron que los pacientes que tenían mejoría eran los mayores de 60 años con osteoartritis leve a moderada (grados 1 y 2) y, en cambio, que la raza, sexo, e IMC no afectaron significativamente al éxito de la intervención. Nuestros resultados coinciden con los de este estudio en que también la edad y la artrosis leve se beneficiaban más de la IAH, pero también que la IAH por vía intraarticular tenían mejores resultados.

En un estudio con 310 pacientes en el que evaluaron los síntomas del paciente con el cuestionario WOMAC vieron que los pacientes con niveles elevados de dolor de rodilla, más jóvenes (media de edad  $62 \pm 8$ ) y con un daño estructural menos grave eran determinantes predictivos para distinguir a los pacientes que podrían beneficiarse más del tratamiento con IAH (28).

Una reciente revisión de la literatura sobre este tema también encontró que los pacientes con síntomas clínicos y hallazgos radiológicos menos graves y con un índice de masa corporal menor o normal son los mejores candidatos para la terapia con ácido hialurónico intraarticular (29). Esto coincide parcialmente con nuestros hallazgos.

### SESGOS, LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Como ocurre habitualmente en los estudios longitudinales, los principales sesgos de este estudio son las pérdidas de pacientes durante el seguimiento (sesgo de abandono) y los sesgos de información, que pueden originarse cuando los participantes no responden a los cuestionarios o lo hacen de manera incompleta.

Entre las fortalezas de nuestro estudio se encuentra la consideración de distintos niveles de gravedad de los pacientes incluidos, y el relativamente grande tamaño muestral.

#### Objetivo de desarrollo sostenible

Nuestro estudio va en línea con el objetivo 3, “Salud y bienestar”, de la Agenda 2030 sobre el Desarrollo Sostenible de la ONU.

#### FUTUROS ESTUDIOS

Se recomienda plantear nuevos estudios que ayuden a aclarar si esta mejoría en el dolor de estos pacientes perdura en el tiempo, o cuántas nuevas IAH se precisan y en qué plazos para mantener la reducción en el dolor en pacientes que tienen esta patología crónica. Algún autor también plantea estudiar si las formulaciones combinadas con corticosteroides, plasma rico en plaquetas o células madre mesenquimales muestran mejores resultados que la IAH sola. La combinación de la IAH con moléculas más nuevas, como péptidos o diclofenaco, para lograr efectos sostenidos y modificadores de la enfermedad requiere más estudios en el futuro (30).

## **CONCLUSIONES.**

Basado en los resultados de este estudio, y en relación con los objetivos originalmente planteados, podemos concluir que

1.- La IAH ha resultado beneficiosa a un porcentaje importante de nuestra muestra de pacientes (38,7%), mucho mayor que el inicialmente hipotetizado del 15%, en los que se ha producido una reducción en el dolor, medida por la EVA<sub>d</sub>, de más de tres puntos a los tres meses de la IAH.

2.- Por otro lado, basándonos en nuestros datos, también podemos concluir que hemos identificado algunas variables relacionadas con una disminución del dolor, medida por la EVA<sub>d</sub>, de más de tres puntos a los tres meses de la IAH en pacientes con artrosis de rodilla. Así, esta reducción en el dolor se dio con mayor probabilidad en la IAH aplicada través de la vía intraarticular, y con una artrosis de rodilla leve teniendo menor probabilidad de mejora los menores de 65 años. Siendo esta una intervención menos agresiva que cualquier intervención quirúrgica, y menos costosa, ésta puede ser una buena alternativa para los pacientes con ese perfil.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb;60(2):91-7. doi: 10.1136/ard.60.2.91. PMID: 11156538; PMCID: PMC1753462.
- 2- Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Mar;107(9):152-62. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152. Epub 2010 Mar 5. Erratum in: *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Apr;107(16):294. PMID: 20305774; PMCID: PMC2841860.
- 3- Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21907813.
- 4- Allen, K. D., Thoma, L. M., & Golightly, Y. M. (2022). Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 30(2), 184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
- 5- Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020 Nov 26;29-30:100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587. PMID: 34505846; PMCID: PMC7704420.
- 6- Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, Woods RJ, Lieberman DE. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):9332-9336. doi: 10.1073/pnas.1703856114. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28808025; PMCID: PMC5584421.
- 7-Swain S, Sarmanova A, Mallen C, Kuo CF, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Trends in incidence and prevalence of osteoarthritis in the United Kingdom: findings from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Jun;28(6):792-801. doi: 10.1016/j.joca.2020.03.004. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184134.
- 8- Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, Pego-Reigosa JM, Narváez J, Quilis N, Cortés R, Romero Pérez A, Fábregas Canales D, Font Gayá T, Bordoy Ferrer C, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, Bustabad-Reyes S; EPISER2016 Project Working Group. Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study.

Reumatol Clin (Engl Ed). 2021 Oct;17(8):461-470. doi: 10.1016/j.reumae.2020.01.005. Epub 2020 Nov 24. PMID: 34625149.

9- Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203355. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23744977; PMCID: PMC3875433.

10- KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494. PMID: 13498604; PMCID: PMC1006995.

11-Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 9;325(6):568-578. doi: 10.1001/jama.2020.22171. PMID: 33560326; PMCID: PMC8225295.

12- Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 May 1;30(9):e721-e729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233. PMID: 35383651.

13- Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, O'Neill TW, Doherty M, Boesen M, Pandit H, Möller Parera I, Vardanyan V, Terslev L, Kampen WU, D'Agostino MA, Berenbaum F, Nikiphorou E, Pitsillidou IA, de la Torre-Aboki J, Carmona L, Naredo E. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1299-1305. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220266. Epub 2021 May 25. PMID: 34035002; PMCID: PMC8458067.

14-Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):168-175. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29496227.

15- Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 17;2015(10):CD010643. doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2. PMID: 26475434; PMCID: PMC9254328.

- 16.- Chavda S, Rabbani SA, Wadhwa T. Role and Effectiveness of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Apr 26;14(4):e24503. doi: 10.7759/cureus.24503. PMID: 35651409; PMCID: PMC9135165.
- 17- Trigkilidas D, Anand A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013 Nov;95(8):545-51. doi: 10.1308/rcsann.2013.95.8.545. PMID: 24165334; PMCID: PMC4311527.
- 18- De Lucia O, Jerosch J, Yoon S, Sayre T, Ngai W, Filippou G. One-year efficacy and safety of single or one to three weekly injections of hylan G-F 20 for knee osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Jun;40(6):2133-2142. doi: 10.1007/s10067-020-05477-7. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33108530; PMCID: PMC8121739.
- 19- Nieto Pol E. Evaluación del paciente y medida de resultados [Patient evaluation and outcome measures]. *Aten Primaria*. 2014 Jan;46 Suppl 1(Suppl 1):32-8. Spanish. doi: 10.1016/S0212-6567(14)70042-3. PMID: 24467959; PMCID: PMC8171422
- 20- Alghadir AH, Anwer S, Iqbal A, Iqbal ZA. Test-retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *J Pain Res*. 2018 Apr 26;11:851-856. doi: 10.2147/JPR.S158847. PMID: 29731662; PMCID: PMC5927184.
- 21- da Costa BR, Saadat P, Basciani R, Agarwal A, Johnston BC, Jüni P. Visual Analogue Scale has higher assay sensitivity than WOMAC pain in detecting between-group differences in treatment effects: a meta-epidemiological study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Mar;29(3):304-312. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.004. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33271331.
- 22.- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med*, 1.965; 14: 61-5.
- 23.-González N, Bilbao A, Forjaz MJ, Ayala A, Orive M, Garcia-Gutierrez S, Hayas CL, Quintana JM; OFF (Older Falls Fracture)-IRYSS group. Psychometric characteristics of the Spanish version of the Barthel Index. *Aging Clin Exp Res*. 2018 May;30(5):489-497. doi: 10.1007/s40520-017-0809-5. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770477.
- 24.- Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004 Aug;8(4):283-91. doi: 10.1016/j.ejpain.2003.09.004. PMID: 15207508.

- 25.-Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015 Jan-Apr;12(1):31-3.
- 26.-Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, Zegota Z, Gyula G, Rannou F, Reginster JY. Knee Osteoarthritis Pain Management with an Innovative High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Formulation (HA-HL): A Randomized Clinical Trial. *Rheumatol Ther.* 2021 Dec;8(4):1617-1636.
- 27.-Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, Azar FM. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int Orthop.* 2018 Apr;42(4):733-740.
- 28.- Pelletier JP, Raynauld JP, Abram F, Dorais M, Delorme P, Martel-Pelletier J. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther.* 2018 Mar 1;20(1):40.
- 29.-Chevalier X, Sheehan B. Predictors of Clinical Benefit with Intra-articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis - A Narrative Review. *Curr Rheumatol Rev.* 2024;20(4):379-387. doi: 10.2174/0115733971274662240108074038. PMID: 38243964; PMCID: PMC11275314.
- 30.-Chavda S, Rabbani SA, Wadhwa T. Role and Effectiveness of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Apr 26;14(4):e24503

## ANEXOS

### Anexo I. Descripción breve de las variables recogidas en el estudio.

	Tipo de variable	Categoría o unidades	Aclaraciones
<b>Variables de respuesta</b>			
WOMAC total	Dicotómica	Mejoría si/no	reducción $\geq$ 8 puntos
<b>Variables demográficas</b>			
Edad	Dicotómica	>60/<=60 años	
Sexo	Dicotómica	Hombre/Mujer	
<b>Variables clínicas</b>			
Estado cognitivo			
<b>Variables clínico-radiológicas</b>			
Diagnostico	Categorica	3 categorías	
Desplazamiento rotuliano distal	Dicotómica	Si/No	
Desplazamiento rotuliano latero-medial	Dicotómica	Si/No	
<b>Variables de la administración de AH</b>			
Via de acceso	Dicotómica	Lat/Ant	
Densidad del material	Dicotómica	Alta/baja densidad	
Administrador	Dicotómica	Residente/Adjunto	

## Anexo II Compromisos del tutor y estudiante

- El estudiante y su tutor nos comprometemos a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal en concreto, declaramos haber leído y comprendido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27/04/2016, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- En el caso de que los datos objeto de tratamiento sean pseudonimizados
  - Estudiante y tutor , nos comprometemos a guardar la debida confidencialidad de los mismos así como a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los mismos, salvo que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.
  - El Estudiante se compromete a una vez realizada la recogida de datos, realizar el análisis estadístico sin datos personales en la base de datos.
- El estudiante se obliga a mantener absoluta confidencialidad y reserva sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrá copiar o utilizar con fin distinto al que esté determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación. Esta obligación subsistirá una vez cumplido el periodo de tiempo para el que se le haya autorizado el acceso.
- El estudiante declara haber leído y se compromete a conocer y cumplir la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o el Hospital que emanen del citado código

Firmado

Tutor clínico

Estudiante

## **Anexo III. Hojas de información al participante y Consentimiento Informado**

ESTUDIO OBSERVACIONAL

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO FACTORES CONDICIONANTES DE MEJORÍA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN  
ARTROSIS DE RODILLA MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE AH

CÓDIGO DEL ESTUDIO HYAC-1 v1.1

INVESTIGADOR COORDINADOR Rosa Manzo

INVESTIGADOR PRINCIPAL Rosa Manzo

CENTRO HU RAMÓN Y CAJAL

### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Hemos contacto con usted porque a lo largo de los últimos cinco años se le ha administrado al menos una infiltración intraarticular con ácido hialurónico. Este tratamiento aprobado para la artrosis de rodilla tiene un amplio respaldo científico en términos de seguridad y eficacia en ensayos clínicos.

Nuestro interés, a partir de ello, es recabar información con relación a la experiencia que tuvo usted con dicho tratamiento.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

### FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo es un estudio que no tiene promotor alguno más allá de los propios investigadores cuyos nombres se detallan a continuación: Dra. Rosa Manzo, Dr. Carlos

Guillén y Dra. Mónica Vázquez, todos miembros del servicio de reumatología del hospital universitario Ramón y Cajal. La finalidad de este estudio es recabar información sobre su experiencia con el uso de ácido hialurónico.

El objetivo final del estudio es determinar en qué medida mejoró usted de los distintos aspectos que se relacionan con los síntomas de su artrosis de rodilla y para ello se va a realizar una revisión de su historia clínica y una entrevista personal con usted.

En la revisión de su historia clínica recogeremos datos relacionados con sus características clínicas: edad, peso, talla, sexo. Además, recopilaremos datos relacionados con el tipo de artrosis que usted presenta y con los detalles de proceso de infiltración de ácido hialurónico en la rodilla.

Se trata de un estudio observacional y ello significa que no se le realizará a usted ninguna intervención o prueba y que nuestra relación será meramente de entrevista clínica y en el peor de los casos, de medida de la estatura. En el mismo sentido, es importante recalcar que el presente estudio no le expondrá a ningún tratamiento farmacológico.

Ni los investigadores, ni el centro recibirán compensación económica por las actividades extraordinarias derivadas de la realización del estudio.

Informar del interés de realizar la investigación y la intención de publicar los datos (bases de datos, revistas científicas, etc.) garantizando la confidencialidad.

#### RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

La participación en el estudio no le supondrá ningún riesgo adicional por el hecho de participar ni más molestias. Ya que la participación solo implica recoger los datos generados por el proceso asistencial y utilizarlos para este estudio.

#### POSIBLES BENEFICIOS

Dado que se trata de un estudio puramente observacional, debe saber que la participación en el estudio no le supondrá ningún beneficio personal.

#### PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Tanto el promotor/investigador como el centro, se asegurarán de que se cumplan los principios contemplados en la normativa de protección de datos, tanto nacional como europea

Para obtener más información sobre la confidencialidad y la protección de datos de carácter personal, consulte el Apéndice 1.

#### CONTACTO EN CASO DE DUDAS

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del Hospital o centro.

#### Apéndice 1. PROTECCION DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL RELATIVO AL DOCUMENTO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CI DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO FACTORES CONDICIONANTES DE MEJORÍA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN ARTROSIS DE RODILLA MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE AH

CÓDIGO DEL ESTUDIO HYAC-1 v1.0

PROMOTOR Ninguno

INVESTIGADOR PRINCIPAL Rosa Manzo

CENTRO Rosa Manzo

¿Quién es responsable?

Tanto el Centro como el Investigador principal son responsables de sus respectivos tratamientos, correspondiendo a cada uno de ellos las obligaciones derivadas de su actividad.

El centro es el responsable de todos los datos que figuren en la historia y que puedan identificarle y el investigador principal de los que se recogen en este estudio de forma codificada (pseudonimizada).

La función del responsable del tratamiento de datos es asegurarse de que su información se utilice correctamente, en particular aplicando las medidas técnicas y organizativas apropiadas para garantizar que los datos se tratan de acuerdo con la normativa de aplicación.

El investigador principal y el centro cumplirán la normativa de protección de datos:

-EL Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD) relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos

- La Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales (LOPDGDD) y cualquier otra norma de desarrollo.

¿Qué ocurre con la confidencialidad?

En todo momento, se mantendrá la confidencialidad de sus datos. Durante su participación en el estudio se le identificará mediante un código, omitiendo cualquier dato que pudiera identificarle.

La lista que relaciona el código de identificación con los datos que le identifican (nombre, apellido, número de historia clínica, etc.) se guardan de manera confidencial en su centro sanitario. La persona que se hará responsable de la custodia de los listados que vinculan la codificación con la identidad de los pacientes será el investigador principal, DRA. ROSA MANZO.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio /colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos, procedimientos del estudio, y el cumplimiento de normas de buena práctica clínica; pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos. Su identidad podría ser revelada en casos excepcionales, como situaciones de urgencia médica para su salud o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable.

¿Durante cuánto tiempo se guardarán sus datos?

Toda la información que le solicitemos es necesaria para poder participar en este estudio y es obligatorio proporcionarla para poder garantizar el correcto desarrollo del mismo.

El Centro, el investigador y el Investigador/coordinador están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio según los plazos legales establecidos en la normativa. El Investigador/coordinador y el investigador durante al menos 5 años tras la finalización del estudio (según normativa de ensayos clínicos) y el centro durante el tiempo necesario para proporcionarle una adecuada asistencia (según normativa que regula la historia clínica).

¿Qué derechos tengo?

Con respecto a sus datos, tiene los siguientes derechos que podrá ejercer ante el investigador principal y/o centro:

Puede preguntar en cualquier momento qué datos se están guardando (derecho de acceso), quién los usa y con qué fin; puede solicitar una copia de sus datos personales para su propio uso.

Puede solicitar recibir una copia de los datos personales proporcionados por usted para transmitirlos a otras personas (portabilidad).

Puede corregir los datos personales proporcionados por usted y limitar el uso de datos que sean incorrectos (derecho de rectificación y supresión).

Puede oponerse al uso de sus datos personales o restringirlo (derecho de oposición).

En relación a los derechos sobre sus datos personales, le recordamos que existen algunas limitaciones con objeto de garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales del Investigador. Si decide dejar de participar en el ensayo o retirar su consentimiento sobre el tratamiento de sus datos no se podrán eliminar aquellos datos recogidos hasta ese momento. Debe saber que si decide retirar el consentimiento sobre el tratamiento de sus datos podría determinar su cese en la participación en el ensayo.

Para proteger sus derechos, utilizaremos la menor cantidad posible de información. Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del Investigador/coordinador o del Centro que considere que vulnera sus derechos en materia de protección de datos.

¿Con quién contacto?

Puede contactar con el investigador principal quien derivará las dudas al delegado de protección de datos (DPD) del Centro o institución: DRA. ROSA MANZO -- [rosa.manzo0703@gmail.com](mailto:rosa.manzo0703@gmail.com)

¿Existe alguna compensación económica?

No. El presente estudio no está subvencionado total ni parcialmente por ninguna entidad pública o privada. Los investigadores que participan en el estudio no se beneficiarán de ningún tipo de contraprestación económica ni honorarios. En el mismo sentido, no está prevista la compensación económica en favor de los participantes.

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

TÍTULO DEL ESTUDIO	FACTORES CONDICIONANTES DE MEJORÍA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN ARTROSIS DE RODILLA MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE AH
CÓDIGO DEL ESTUDIO	HYAC-1 v1.0
PROMOTOR	Ninguno
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Rosa Manzo
CENTRO	Rosa Manzo

Yo, \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información y el apéndice 1 que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con <<nombre del investigador>>
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, confirmo que he leído el Apéndice 1 y estoy conforme con su contenido.

Firma del participante

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Nombre, firma y fecha a rellenar por el participante)

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO**

TÍTULO DEL ESTUDIO	FACTORES CONDICIONANTES DE MEJORÍA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN ARTROSIS DE RODILLA MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE AH
CÓDIGO DEL ESTUDIO	HYAC-1 v1.1
PROMOTOR	Ninguno
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Rosa Manzo
CENTRO	Rosa Manzo

Yo, \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información y el apéndice 1 que se me ha entregado sobre el estudio.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con <<nombre del investigador>>
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, confirmo que he leído el Apéndice 1 y estoy conforme con su contenido.

Firma del participante

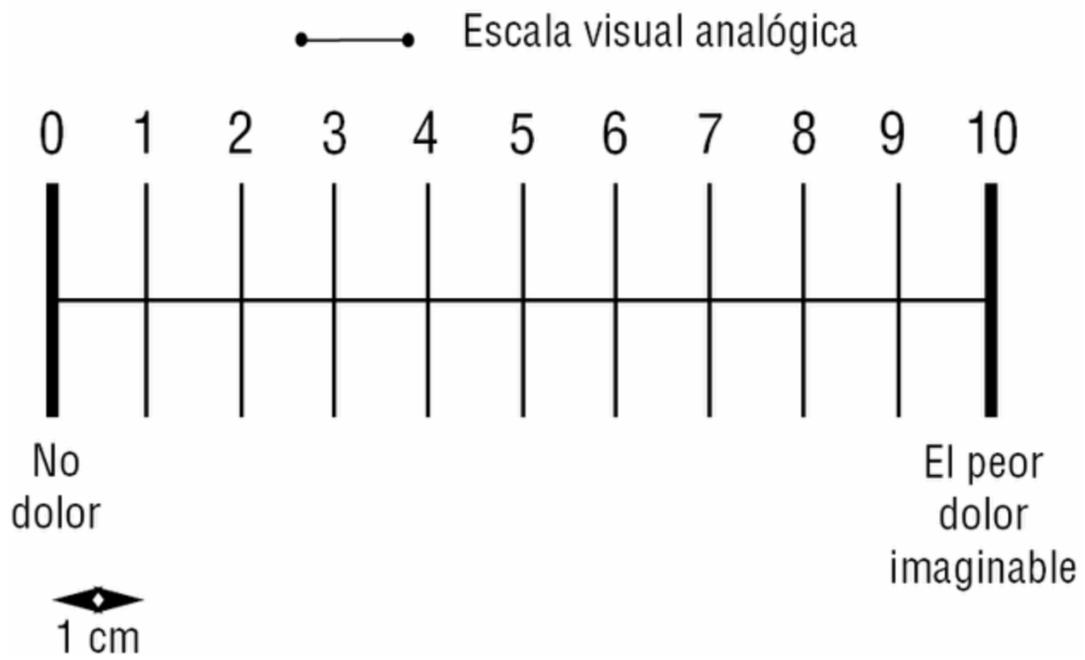
Fecha: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

(Nombre, firma y fecha a rellenar por el participante)

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Anexo IV. Escala analógico visual (EVA) de dolor



## Anexo V. Informe aprobación CEIm Hospital Ramon y Cajal



### Conformidad de la Dirección del HURyC

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio:

Título del Estudio:

**EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE LA INFILTRACIÓN DE RODILLA CON ÁCIDO HIALURÓNICO EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.**

**Protocolo versión 1.0 de 27 de enero 2023  
HIP/CI versión 1.1 de 04 de marzo 2023 tras aclaraciones CEI**

Código promotor: **HYAC-1**

Código CEIm: **023/23**

Tipo de estudio: **EOMs Retrospectivo.**

CEI/CEIm evaluador: **Hospital Universitario Ramón y Cajal.**

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: **Dra. Rosa Manzo (Reumatología).**

Acepta la realización de dicho estudio en el centro con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

Madrid a 9 de Mayo de 2023

El director gerente

GALVEZ MUGICA  
MARIA ANGELES  
- 00825673L

Firmado digitalmente por  
GALVEZ MUGICA MARIA  
ANGELES - 00825673L  
Fecha: 2023.05.09  
12:15:19 +02'00'

p.d.f. de 7/05/2018  
Fdo. Dra. M<sup>a</sup>. Ángeles Gálvez Múgica