

Pregunta 11. En pacientes con OA, ¿se debería indicar el uso de inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico?

Introducción

El ácido Hialurónico (hialuronano) es un glucosaminoglicano lineal de gran tamaño molecular, viscoso, que se encuentra en la sinovia, donde tiene especial importancia en la homeostasis articular. Su función clave en la articulación consiste en conferir viscoelasticidad, lubricación y ayudar a mantener la hidratación tisular y homeostasis proteica al actuar como amortiguador osmótico (129).

La OA es una condición que ocasiona pérdida de ácido hialurónico por la reducción de su producción y calidad. Por ello, se ha propuesto que la inyección intraarticular de ácido hialurónico (IIAH) podría ayudar a la restaurar la viscoelasticidad. Sin embargo, su permanencia en el espacio intraarticular es relativamente corta (horas o días), por lo que se han generado dudas sobre su mecanismo de acción a largo plazo. Por ello, resulta necesario evaluar si se debiera brindar este tratamiento (111).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Población	Intervención / Comparación	Desenlaces
11	Adultos con osteoartritis	Ácido hialurónico intraarticular / Placebo	<p><u>Críticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Funcionalidad • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas en los últimos 5 años (desde 2019 en adelante).

Se encontró que la guía NICE 2022 (11) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron 27 RS publicadas como artículos científicos: Beudart 2020 (27), Boffa 2020 (40), Cao 2021 (25), Chavda 2022 (35), Chevalier 2020 (26), De Lucia 2021 (39), Dossing 2023 (20), Ebad 2021 (38), Ferrara 2021 (36), Gazendam 2021 (28), Paget 2023 (43), Han 2021 (29), Honvo 2019 (42), Jawanda 2024 (18), Lei 2024 (17), Miller 2021 (32), Mojica 2021 (37), Munteanu 2024 (41), Naja 2021 (22), Phillips 2020 (31), Pinto 2022 (34), Qiao 2023 (19), Singh 2022 (23), Xie 2022 (21), Zhang 2019 (130), Zhao 2020 (30) y Zhao 2021 (24). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)	Articulación
NICE 2022	11	Noviembre 2021	Dolor Funcionalidad Calidad de vida Efectos adversos	Cadera Rodilla Tobillo Pulgar pie Hombro Pulgar mano
Beudart 2020 ¥	10	Agosto 2019	Dolor (21 ECA) Funcionalidad (16 ECA)	Rodilla
Boffa 2020	6	Marzo 2020	4 ECA	Tobillo
Cao 2021 ¥	11	Enero 2020	10 ECA	General
Chavda 2022 **	4	Diciembre 2021	Dolor (2 ECA) Funcionalidad (2 ECA)	Rodilla
Chevalier 2020 ¥	8	Junio 2018	-	Rodilla
De Lucia 2021	8	Agosto 2020	7 ECA	Rodilla
Dossing 2023 ¥	10	Diciembre 2021	2 ECA	Mano
Ebad 2021	6	-	Dolor (3 ECA) Funcionalidad (2 ECA) Efectos adversos (4 ECA)	Cadera
Ferrara 2021 **	6	Marzo 2021	Funcionalidad (2 ECA)	Cadera
Gazendam 2021 ¥	8	Octubre 2019	Dolor (5 ECA) Funcionalidad (5 ECA)	Cadera
Paget 2023 **	7	Enero 2022	Dolor (3 ECA) Funcionalidad (3 ECA)	Tobillo
Han 2021 ¥	9	Junio 2019	Dolor (8 ECA) Funcionalidad (9 ECA) Efectos adversos (10 ECA)	Rodilla
Honvo 2019	11	Septiembre 2018	Efectos adversos (9 ECA)	General
Jawanda 2024 ¥	6	Agosto 2022	Dolor (13 ECA) Funcionalidad (13 ECA)	Rodilla
Lei 2024 ¥	9	Febrero 2023	5 ECA	Cadera
Miller 2021	11	Diciembre 2018	Efectos adversos (35 ECA)	Rodilla
Mojica 2022 **	5	Setiembre 2020	18 ECA	Rodilla
Munteanu 2024 **	9	Febrero 2023	Dolor (1 ECA) Funcionalidad (1 ECA) Calidad de vida (1 ECA) Efectos adversos (1 ECA)	Pulgar del pie
Naja 2021 ¥	5	Marzo 2020	Dolor (2 ECA) Funcionalidad (0 ECA)	Rodilla
Phillips 2020 ¥	7	Noviembre 2018	-	Rodilla
Pinto 2022 **	4	Febrero 2022	Dolor (2 ECA) Funcionalidad (2 ECA)	Trapezoide-metacarpo
Qiao 2023 ¥	10	Diciembre 2022	Dolor (1 ECA) Funcionalidad (3 ECA) Efectos adversos (3 ECA)	Rodilla
Singh 2022 ¥	8	Agosto 2020	-	Rodilla
Xie 2022 ¥	10	Enero 2022	Dolor (2 ECA)	ATM

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)	Articulación
			Funcionalidad (2 ECA)	
Zhang 2019	9	Enero 2018	Dolor (2 ECA) Funcionalidad (2 ECA)	Hombro
Zhao 2020 ¥	9	Abril 2018	Dolor (3 ECA) Funcionalidad (1 ECA)	Cadera
Zhao 2021 ¥	9	Abril 2020	Dolor (10 ECA) Funcionalidad (5 ECA)	Rodilla

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el Anexo N° 3

** Esta RS no realizó metaanálisis

¥ Esta RS realizó network metaanálisis

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Dolor
 - Para este desenlace se contó con las siguientes RS según el tipo de articulación evaluada: cadera (NICE 2022, Lei 2024, Ferrara 2021, Ebad 2021, Gazendam 2021, Zhao 2020), rodilla (NICE 2022, Jawanda 2024, Qiao 2023, Singh 2022, Chavda 2022, Mojica 2022, Zhao 2021, De Lucia 2021, Han 2021, Beaudart 2020, Phillips 2020, Chevalier 2020), tobillo (NICE 2022, Boffa 2021, Paget 2023), pulgar del pie (NICE 2022, Munteanu 2024), hombro (NICE 2022, Zhang 2019), pulgar de la mano (Dossing 2023, Pinto 2022), ATM (Xie 2022)
 - Para **cadera** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la de mayor calidad y con búsqueda más reciente. Además, se priorizó sobre Lei 2024 pues a pesar de tener una búsqueda más reciente, no identificó estudios nuevos.
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2022 identificó 1 ECA (n=357). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con osteoartritis de cadera con índice de Kellgren-Lawrence grado 2 o 3 por criterios de ACR
 - **La intervención** fue 6ml de ácido hialurónico intraarticular aplicado bajo guía ecográfica
 - **El comparador** fue 6ml de solución salina intraarticular aplicada bajo guía ecográfica
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la subescala para dolor de la escala WOMAC, con valores que van de 0 a 100 donde más es peor.
 - Para **rodilla** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la de mayor calidad y con búsqueda más reciente, y se priorizó por sobre Qiao 2023 pues a pesar de tener una búsqueda más reciente, no identificó estudios nuevos.
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2022 realizó un MA de 3 ECA (n=464). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fue personas con diagnóstico de osteoartritis de rodilla.
 - **La intervención** fue 2 – 2.5ml de ácido hialurónico intraarticular aplicado sin guía ecográfica de 1 a 3 veces hasta por 3 semanas.
 - **El comparador** fue 2 – 2.5ml de solución salina intraarticular aplicada sin guía ecográfica de 1 a 3 veces hasta por 3 semanas.

- **El desenlace** fue medido a los 19 meses por la subescala para dolor de la escala WOMAC, con valores que van de 0 a 20 donde más es peor.
- Para **tobillo** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la de mayor calidad respecto a Boffa 2021 y presentaba metaanálisis a diferencia de Paget 2023.
- Para este desenlace, la RS de NICE 2022 identificó 1 ECA (n=28). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con osteoartritis de tobillo con cambios radiográficos asociados
 - **La intervención** fue 2ml de ácido hialurónico intraarticular aplicado en 5 oportunidades durante 5 semanas, sin guía ecográfica
 - **El comparador** fue 2ml de solución salina intraarticular aplicada en 6 oportunidades durante 5 semanas, sin guía ecográfica
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la subescala de dolor de AOS, con valores que van de 0 a 100 donde más es peor.
- Para **pulgar del pie** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022. No se optó por Muntenanu 2024 a pesar de tener una búsqueda más reciente, porque no identificó ningún estudio nuevo a los identificados en la RS de NICE 2022.
- Para este desenlace, la RS de NICE 2022 identificó 1 ECA (n=151). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con dolor y rigidez en la primera articulación metatarsofalángica durante el movimiento o descanso y evidencia radiográfica de osteoartritis.
 - **La intervención** fue 1ml de ácido hialurónico aplicado en una sola oportunidad (con opción a una adicional si los síntomas persistían) a la articulación metatarsofalángica bajo guía por fluoroscopia.
 - **El comparador** fue 1ml de solución salina estéril aplicado en una sola oportunidad (con opción a una adicional si los síntomas persistían) a la articulación metatarsofalángica bajo guía por fluoroscopia.
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la dimensión de dolor de la escala FSHQ, con valores de 0 a 100 donde más es peor.
- Para **hombro** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la que presentó la búsqueda más reciente respecto a Zhang 2019
- Para este desenlace, la RS de NICE 2022 realizó un MA de 2 ECA (n=562). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes dolor persistente de hombro asociado a osteoartritis de la articulación glenohumeral.
 - **La intervención** fue 2ml de ácido hialurónico aplicado en 3 oportunidades sin guía ecográfica durante 3 a 5 semanas.
 - **El comparador** fue 2ml de solución salina durante 3 a 5 semanas.
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas con escala EVA con valores del 0 al 100, donde más es peor.
- Para todos estos casos, El GEG no consideró necesario actualizar la RS de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (noviembre 2021).
- Para **pulgar de la mano** se decidió tomar la RS de Dossing 2023, por ser la de mayor calidad respecto a Pinto 2022.
- Para este desenlace, la RS de Dossing realizó un NMA que incluyó 2 ECA (n=163) para ácido hialurónico. Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con osteoartritis en la mano
 - **La intervención** fue cualquier intervención categorizada como farmacológica según el ACR para osteoartritis de mano
 - **El comparador** fue placebo (solución salina).

- **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por diferencia de medias estandarizada, donde valores negativos favorecerían a la intervención.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Dossing 2023 debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2021)
- Para **ATM** se decidió tomar la RS de Xie 2022, por ser la única que evaluaba dolor en esta articulación.
- Para este desenlace la RS de Xie 2022 realizó un NMA que incluyó 5 ECA (n=133) para ácido hialurónico. Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con diagnóstico clínico o imagenológico de osteoartritis en la ATM
 - **La intervención** fue una o más intervenciones de aplicación intraarticular
 - **El comparador** fue placebo (solución salina)
 - **El desenlace** fue medido después de 12 meses mediante EVA.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Xie 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2022)
- **Funcionalidad**
 - Para este desenlace se contó con las siguientes RS según el tipo de articulación evaluada: cadera (NICE 2022, Lei 2024, Ferrara 2021, Gazendam 2021, Zhao 2020), rodilla (NICE 2022, Jawanda 2024, Qiao 2023, Singh 2022, Chavda 2022, Mojica 2022, Naja 2021, De Lucia 2021, Ebad 2021, Han 2021, Phillips 2020, Beaudart 2020, Gregori 2018), tobillo (NICE 2022, Boffa 2021, Paget 2023), pulgar del pie (NICE 2022, Munteanu 2024), hombro (Zhang 2019), pulgar de la mano (Pinto 2022)
 - Para **cadera** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la de mayor calidad y con búsqueda más reciente, y se priorizó por sobre Lei 2024 pues a pesar de tener una búsqueda más reciente, no identificó estudios nuevos a los incluidos en la RS de NICE 2022
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2022 identificó 1 ECA (n=357). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con osteoartritis de cadera con índice de Kellgren-Lawrence grado 2 o 3 por criterios de ACR
 - **La intervención** fue 6ml de ácido hialurónico intraarticular aplicado bajo guía ecográfica
 - **El comparador** fue 6ml de solución salina intraarticular aplicada bajo guía ecográfica
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la subescala para función física de la escala WOMAC, con valores que van de 0 a 100 donde más es peor.
 - Para **rodilla** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la de mayor calidad y con búsqueda más reciente, y se priorizó por sobre Qiao 2023 pues a pesar de tener una búsqueda más reciente, no identificó estudios nuevos a los incluidos en la RS de NICE 2022.
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2022 realizó un MA de 2 ECA (n=419). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fue personas con diagnóstico de osteoartritis de rodilla.
 - **La intervención** fue 2 – 2.5ml de ácido hialurónico intraarticular aplicado sin guía ecográfica de 1 a 3 veces hasta por 3 semanas.
 - **El comparador** fue 2 – 2.5ml de solución salina de 1 a 3 veces hasta por 3 semanas. aplicada sin guía ecográfica semanalmente hasta por 3 semanas.
 - **El desenlace** fue medido a las 22 semanas por la subescala para función física de la escala WOMAC, con valores que van de 0 a 68.

- Para **tobillo** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la de mayor calidad respecto a Boffa 2021 y presentaba metaanálisis a diferencia de Paget 2023
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2022 identificó 1 ECA (n=28). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con osteoartritis de tobillo con cambios radiográficos asociados
 - **La intervención** fue 2ml de ácido hialurónico intraarticular aplicado en 5 oportunidades durante 5 semanas, sin guía ecográfica
 - **El comparador** fue 2ml de solución salina intraarticular aplicada en 6 oportunidades durante 5 semanas, sin guía ecográfica
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la subescala de discapacidad de AOS, con valores que van de 0 a 100 donde más es peor.
 - Para **pulgar del pie** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022. No se optó por Muntenanu 2024 a pesar de tener una búsqueda más reciente, porque no identificó ningún estudio nuevo a los identificados en la RS de NICE 2022.
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2022 identificó 1 ECA (n=151). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con dolor y rigidez en la primera articulación metatarsofalángica durante el movimiento o descanso y evidencia radiográfica de osteoartritis.
 - **La intervención** fue 1ml de ácido hialurónico aplicado en una sola oportunidad (con opción a una adicional si los síntomas persistían) a la articulación metatarsofalángica bajo guía por fluoroscopia.
 - **El comparador** fue 1ml de solución salina estéril aplicado en una sola oportunidad (con opción a una adicional si los síntomas persistían) a la articulación metatarsofalángica bajo guía por fluoroscopia.
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la dimensión de función del pie de la escala FSHQ, con valores de 0 a 100 donde más es peor.
 - Para todos estos casos, El GEG no consideró necesario actualizar la RS de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (noviembre 2021).
 - Para las articulaciones de **hombro y pulgar de mano** no se encontraron revisiones con calidad adecuada que evalúen la funcionalidad en estas articulaciones.
- Calidad de vida
 - Para este desenlace se contó con las siguientes RS según el tipo de articulación evaluada: rodilla (NICE 2022, Chavda 2022) y pulgar del pie (NICE 2022, Munteanu 2024).
 - Para **rodilla** se decidió tomar como referencia la RS de NICE 2022, debido a que fue la de mayor calidad.
 - Para este desenlace, la RS de NICE 2022 realizó un MA de 2 ECA (n=197). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fue personas con diagnóstico de osteoartritis de rodilla asociado a dolor diario confirmación radiológica.
 - **La intervención** fue 2 – 4ml de ácido hialurónico intraarticular aplicado sin guía ecográfica de 1 a 4 veces hasta por 4 semanas.
 - **El comparador** fue 2 – 2.5ml de solución salina de 1 a 3 veces hasta por 3 semanas. aplicada sin guía ecográfica semanalmente hasta por 3 semanas.
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la escala KOOS para calidad de vida con valores de 0 a 100 donde más es mejor.
 - Para **pulgar del pie** se decidió tomar como referencia a la RS de NICE 2022 ya que Munteanu 2024 a pesar de tener una búsqueda más reciente, no encontró ningún estudio nuevo a los identificados en la RS de NICE 2022.

- Para este desenlace, la RS de NICE 2022 identificó 1 ECA (n=151). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fue pacientes con dolor y rigidez en la primera articulación metatarsofalángica durante el movimiento o descanso y evidencia radiográfica de osteoartritis.
 - **La intervención** fue 1ml de ácido hialurónico aplicado en una sola oportunidad (con opción a una adicional si los síntomas persistían) a la articulación metatarsofalángica bajo guía por fluoroscopia.
 - **El comparador** fue 1ml de solución salina estéril aplicado en una sola oportunidad (con opción a una adicional si los síntomas persistían) a la articulación metatarsofalángica bajo guía por fluoroscopia.
 - **El desenlace** fue medido a las 26 semanas por la dimensión de función del pie de la escala FSHQ, con valores de 0 a 100 donde más es peor.
- Para todos estos casos, El GEG no consideró necesario actualizar la RS de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (noviembre 2021).
- Efectos adversos
 - Para este desenlace se contó con las siguientes RS según el tipo de articulación evaluada: cadera (NICE 2022, Ebad 2021), rodilla (NICE 2022, Qiao 2023, Chevalier 2020, De Lucia 2021, Phillips 2020, Miller 2021), tobillo (NICE 2022, Honvo 2019), pulgar del pie (Munteanu 2024), hombro (NICE 2022, Zhang 2019), pulgar de la mano (NICE 2022)
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Honvo 2019, debido a que presentó un análisis general para eventos adversos serios para cualquier tipo de articulación, además de tener una calidad adecuada.
 - Para este desenlace la RS de Honvo 2019 realizó un MA de 16 ECA (n=3956). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fue conformada por pacientes con osteoartritis en cualquier articulación
 - **La intervención** fue ácido hialurónico intraarticular en cualquier dosis y bajo cualquier régimen de administración
 - **El comparador** fue placebo
 - **El desenlace** fue cualquier evento adverso serio
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Honvo 2019.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*)

Población: Pacientes adultos con OA Intervención: Ácido hialurónico Comparador: Placebo Autores: Mario Enrique Díaz Barrera Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor: RS de NICE 2022, Xie 2022, Dossing 2023 • Funcionalidad: RS de NICE 2022 • Calidad de vida: RS de NICE 2022 • Eventos adversos serios: RS de Honvo 2019 									
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Ácido hialurónico	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*	
Seguimiento: 26 semanas; evaluado con: WOMAC; Escala de: 0 a 11 donde más es peor (eco-guiado)									
Dolor de cadera	de	CRÍTICO	1 ECA	182	175	-	DM 0.07 (-0.53 a 0.67)	⊕⊕○○ BAJA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos el dolor de cadera.
Seguimiento: 19 meses; evaluado con: WOMAC - Dolor; Escala de: 0 a 20 donde más es peor (no eco-guiado)									
Dolor de rodilla	de	CRÍTICO	3 ECA	230	234	-	DM -0.39 (-0.85 a 0.07)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo probablemente no modifiquemos el dolor de rodilla.
Seguimiento: 26 semanas; evaluado con: subescala de dolor de AOS; Escala de: 0 a 100 donde más es peor (no eco-guiado)									
Dolor en tobillo	en	CRÍTICO	1 ECA	15	13	-	DM -19.2 (-41.65 a 3.25)	⊕○○○ MUY BAJA	<i>Se desconoce el efecto del ácido hialurónico en el dolor de tobillo.</i> <i>Desconocemos el efecto del ácido hialurónico en el dolor de tobillo.</i> Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos el dolor de tobillo, aunque la evidencia es incierta
Seguimiento: 26 semanas, evaluado con: la dimensión de dolor del FHSQ; Escala de: 0 a 100 donde más es mejor (eco-guiado)									
Dolor en pulgar del pie	en	CRÍTICO	1 ECA	75	76	-	DM -3.4 (-9.81 a 3.01)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo no modificaremos el dolor en pulgar del pie
Seguimiento: 26 semanas, evaluado con: EVA; Escala: de 0 a 100 donde más es peor (no eco-guiado)									

Población: Pacientes adultos con OA Intervención: Ácido hialurónico Comparador: Placebo Autores: Mario Enrique Díaz Barrera Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor: RS de NICE 2022, Xie 2022, Dossing 2023 • Funcionalidad: RS de NICE 2022 • Calidad de vida: RS de NICE 2022 • Eventos adversos serios: RS de Honvo 2019 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Ácido hialurónico	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Dolor en hombro	CRÍTICO	2 ECA	279	283	-	DM -5.01 (-9.83 a -0.19)	⊕○○○ MUY BAJA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos el dolor de hombro, aunque la evidencia es incierta
Seguimiento: 26 semanas, evaluado mediante diferentes escalas, (no detalla si fue eco-guiado) y donde valores negativos favorecen a la intervención								
Dolor en pulgar de mano	CRÍTICO	2 ECA	163		-	DME 0.08 (-0.23 a 0.39)	⊕⊕○○ BAJA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos el dolor en pulgar de mano
Seguimiento >12 meses, evaluado con: EVA; Escala: de 0 a 10, donde más es peor (no detalla si fue eco-guiado)								
Dolor en ATM	CRÍTICO	5 ECA	133		-	DM 0.71 (-1.35 a 2.61)	⊕⊕○○ BAJA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos el dolor en la ATM
Seguimiento: 26 semanas, evaluado con: WOMAC – Función física; Escala de: 0 a 11 donde más es peor (eco-guiado)								
Funcionalidad de cadera	CRÍTICO	1 ECA	182	175	-	DM 0.04 (-0.54 a 0.62)	⊕⊕○○ BAJA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos la funcionalidad de la cadera.
Seguimiento: 22 semanas, evaluado con: WOMAC – Función física; Escala de: 0 a 68 donde más es peor (no eco-guiado)								
Funcionalidad de rodilla	CRÍTICO	2 ECA	207	212	-	DM 1.77 (-4.29 a 0.75)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo probablemente no modifiquemos la funcionalidad de la rodilla.
Seguimiento: 26 semanas, evaluado con: AOS – subescala de discapacidad; Escala de: 0 a 100 donde más es peor (no eco-guiado)								

Población: Pacientes adultos con OA Intervención: Ácido hialurónico Comparador: Placebo Autores: Mario Enrique Díaz Barrera Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor: RS de NICE 2022, Xie 2022, Dossing 2023 • Funcionalidad: RS de NICE 2022 • Calidad de vida: RS de NICE 2022 • Eventos adversos serios: RS de Honvo 2019 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Ácido hialurónico	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Funcionalidad de tobillo	CRÍTICO	1 ECA	15	13	-	DM -14.7 (-40.09 a 10.69)	⊕○○○ MUY BAJA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos la funcionalidad del tobillo, aunque la evidencia es incierta
Seguimiento: 26 semanas, evaluado con: Foot Health Status Questionnaire - Foot Function; Escala de: 0 a 100 donde más es mejor (eco-guiado)								
Funcionalidad de pulgar del pie	CRÍTICO	1 ECA	75	76	-	DM 0.2 (-6.08 a 6.48)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo no modificaremos la funcionalidad del pulgar del pie
Seguimiento: 26 semanas, evaluado con KOOS; Escala de: 0 a 100 donde más es mejor (no eco-guiado)								
Calidad de vida en pacientes con OA de rodilla	CRÍTICO	2 ECA	98	99	-	DM -2.21 (-6.51 a 2.10)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo probablemente no modifiquemos la calidad de vida de los pacientes con OA de rodilla
Seguimiento: 26 semanas, evaluado con SF-36 subescala de salud en general; Escala de: 0 a 100 donde más es mejor (ego-guiado)								
Calidad de vida en pacientes con OA de pulgar del pie	CRÍTICO	1 ECA	75	76	-	DM -0.6 (-6.68 a 5.48)	⊕⊕○○ BAJA	Al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo podría ser que no modifiquemos la calidad de vida de los pacientes con OA de pulgar del pie
Seguimiento variable entre 25 y 52 semanas								
Eventos adversos serios Δ	CRÍTICO	16 ECA	80/1970 (4.06%)	42/1864 (2.25%)	RR 1.78 (1.21 a 2.63)	17 por 1000 (de +5 a +34)	⊕⊕⊕○ MODERADA	El brindar ácido hialurónico o no brindarlo, probablemente aumente en 7 los efectos adversos serios en pacientes con OA en cualquier articulación.

<p>Población: Pacientes adultos con OA Intervención: Ácido hialurónico Comparador: Placebo Autores: Mario Enrique Díaz Barrera Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor: RS de NICE 2022, Xie 2022, Dossing 2023 • Funcionalidad: RS de NICE 2022 • Calidad de vida: RS de NICE 2022 • Eventos adversos serios: RS de Honvo 2019 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Ácido hialurónico	Comparación: Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
<p>Δ Teniendo en cuenta que la mayoría de ECA no reportó el detalle sobre los eventos adversos que reportaron, se tomó en cuenta la definición internacional del International Council for Harmonisation (ICH), donde un evento adverso se define como "cualquier manifestación médica adversa que puede ocurrir en un paciente o un sujeto en estudio a quien se le ha administrado un producto farmacéutico, sin importar si la manifestación está o no relacionada causalmente con el tratamiento". Esto incluye cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo una anomalía de laboratorio) o un síntoma o enfermedad asociados temporalmente con el uso del medicamento, ya sea relacionado o no con él.</p>								
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias *Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta. **Efecto relativo de la comparación indirecta/mixta</p>								

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 11: En pacientes con OA, ¿se debería indicar el uso de inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico?	
Población:	Pacientes con osteoartritis
Intervención:	Ácido hialurónico intraarticular
Comparador:	Placebo
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Funcionalidad • Calidad de vida • Efectos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande <ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con osteoartritis, los beneficios de brindar ácido hialurónico intraarticular en lugar de placebo se consideraron triviales ya que ninguno de los desenlaces evaluados fue estadísticamente significativos.
	Dolor de cadera (26 semanas)	1 ECA	-	DM 0.07 (-0.53 a 0.67)	BAJA ⊕⊕○○	
	Dolor de rodilla (19 meses)	3 ECA	-	DM -0.39 (-0.85 a 0.07)	MODERADA ⊕⊕⊕○	
	Dolor de tobillo (26 semanas)	1 ECA	-	DM -19.2 (-41.65 a 3.25)	MUY BAJA ⊕○○○	
	Dolor en pulgar del pie (26 semanas)	1 ECA	-	DM -3.4 (-9.81 a 3.01)	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
	Dolor en hombro (26 semanas)	1 ECA	-	DM -5.01 (-9.83 a -0.19)	MUY BAJA ⊕○○○	
	Dolor en pulgar de mano (26 semanas)	2 ECA	-	DME 0.08 (-0.23 a 0.39)	BAJA ⊕⊕○○	
	Dolor en ATM (más de 12 meses)	5 ECA	-	DM 0.71 (-1.35 a 2.61)	BAJA ⊕⊕○○	
	Funcionalidad de cadera (26 semanas)	1 ECA	-	DM 0.04 (-0.54 a 0.62)	BAJA ⊕⊕○○	

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Funcionalidad de rodilla (22 semanas)</td> <td>2 ECA</td> <td>-</td> <td>DM 1.77 (-4.29 a 0.75)</td> <td>MODERADA ⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>Funcionalidad de tobillo (26 semanas)</td> <td>1 ECA</td> <td>-</td> <td>DM -14.7 (-40.09 a 10.69)</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>Funcionalidad de pulgar del pie (26 semanas)</td> <td>1 ECA</td> <td>-</td> <td>DM 0.2 (-6.08 a 6.48)</td> <td>ALTA ⊕⊕⊕⊕</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida en OA de rodilla (26 semanas)</td> <td>2 ECA</td> <td>-</td> <td>DM -2.21 (-6.51 a 2.10)</td> <td>MODERADA ⊕⊕⊕○</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida en OA de pulgar del pie (26 semanas)</td> <td>1 ECA</td> <td>-</td> <td>DM -0.6 (-6.68 a 5.48)</td> <td>BAJA ⊕⊕○○</td> </tr> </tbody> </table> <p>En resumen, al brindar ácido hialurónico en lugar de placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos el dolor de cadera. • Probablemente no modifiquemos el dolor de rodilla • Podría ser que no modifiquemos el dolor de tobillo, aunque la evidencia es incierta • No modificaremos el dolor en pulgar del pie • Podría ser que no modifiquemos el dolor de hombro, aunque la evidencia es incierta • Podría ser que no modifiquemos el dolor en pulgar de mano • Podría ser que no modifiquemos el dolor en la ATM • Podría ser que no modifiquemos la funcionalidad de la cadera. • Probablemente no modifiquemos la funcionalidad de la rodilla • Podría ser que no modifiquemos la funcionalidad del tobillo, aunque la evidencia es incierta • No modificaremos la funcionalidad del pulgar del pie • Probablemente no modifiquemos la calidad de vida de los pacientes con OA de rodilla • Probablemente no modifiquemos la calidad de vida de los pacientes con OA de rodilla • Podría ser que no modifiquemos la calidad de vida de los pacientes con OA de pulgar del pie • Probablemente causaremos 20 casos más de adherencia al tratamiento (IC 95%: +15 a +25) y podría ser que evitemos 10 casos de falla renal (IC 95%: -15 a -5). 	Funcionalidad de rodilla (22 semanas)	2 ECA	-	DM 1.77 (-4.29 a 0.75)	MODERADA ⊕⊕⊕○	Funcionalidad de tobillo (26 semanas)	1 ECA	-	DM -14.7 (-40.09 a 10.69)	MUY BAJA ⊕○○○	Funcionalidad de pulgar del pie (26 semanas)	1 ECA	-	DM 0.2 (-6.08 a 6.48)	ALTA ⊕⊕⊕⊕	Calidad de vida en OA de rodilla (26 semanas)	2 ECA	-	DM -2.21 (-6.51 a 2.10)	MODERADA ⊕⊕⊕○	Calidad de vida en OA de pulgar del pie (26 semanas)	1 ECA	-	DM -0.6 (-6.68 a 5.48)	BAJA ⊕⊕○○	
Funcionalidad de rodilla (22 semanas)	2 ECA	-	DM 1.77 (-4.29 a 0.75)	MODERADA ⊕⊕⊕○																							
Funcionalidad de tobillo (26 semanas)	1 ECA	-	DM -14.7 (-40.09 a 10.69)	MUY BAJA ⊕○○○																							
Funcionalidad de pulgar del pie (26 semanas)	1 ECA	-	DM 0.2 (-6.08 a 6.48)	ALTA ⊕⊕⊕⊕																							
Calidad de vida en OA de rodilla (26 semanas)	2 ECA	-	DM -2.21 (-6.51 a 2.10)	MODERADA ⊕⊕⊕○																							
Calidad de vida en OA de pulgar del pie (26 semanas)	1 ECA	-	DM -0.6 (-6.68 a 5.48)	BAJA ⊕⊕○○																							
Daños:			¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																								
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales																						
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																						
	Eventos adversos serios (de 25 a 52 meses)	16 ECA	RR: 1.78 (1.21 a 2.63)	17 más por 1000 (de 5 más a 34 más)	MODERADA ⊕⊕⊕○																						
	<p>En resumen, en <i>personas con osteoartritis</i>, por cada 1000 personas a las que brindemos ácido hialurónico intraarticular en lugar de brindar placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente causaremos 17 casos más de eventos adversos serios (IC 95%: +5 a +34) 																										
Certeza de la evidencia:																											
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																											

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Si bien los desenlaces críticos tuvieron certezas entre muy baja a alta, el GEG consideró que, a pesar de que no exista evidencia actual que favorezca su uso, sí existe evidencia de certeza moderada sobre sus daños; lo cual fue crucial para emitir la recomendación. Por ello, se decidió establecer como certeza general de evidencia la del desenlace de efectos adversos serios (moderada).
	Dolor de cadera (26 semanas)	CRÍTICO	BAJA ⊕⊕○○	
	Dolor de rodilla (19 meses)	CRÍTICO	MODERADA ⊕⊕⊕○	
	Dolor de tobillo (26 semanas)	CRÍTICO	MUY BAJA ⊕○○○	
	Dolor en pulgar del pie (26 semanas)	CRÍTICO	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
	Dolor en hombro (26 semanas)	CRÍTICO	MUY BAJA ⊕○○○	
	Dolor en pulgar de mano (26 semanas)	CRÍTICO	BAJA ⊕⊕○○	
	Dolor en ATM (más de 12 meses)	CRÍTICO	BAJA ⊕⊕○○	
	Funcionalidad de cadera (26 semanas)	CRÍTICO	BAJA ⊕⊕○○	
	Funcionalidad de rodilla (22 semanas)	CRÍTICO	MODERADA ⊕⊕⊕○	
	Funcionalidad de tobillo (26 semanas)	CRÍTICO	MUY BAJA ⊕○○○	
	Funcionalidad de pulgar del pie (26 semanas)	CRÍTICO	ALTA ⊕⊕⊕⊕	
	Calidad de vida en OA de rodilla (26 semanas)	CRÍTICO	MODERADA ⊕⊕⊕○	
	Calidad de vida en OA de pulgar del pie (26 semanas)	CRÍTICO	BAJA ⊕⊕○○	
Eventos adversos serios (25 a 52 semanas)	CRÍTICO	MODERADA ⊕⊕⊕○		

Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí	Se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos considerados.	
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.
--	--	---

Uso de recursos:
 ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Intervención: Ácido Hialurónico Intraarticular	Comparador: No brindar ácido hialurónico	
	Presentación	No disponible por Essalud, únicamente disponible por compra particular por parte del paciente.	-	
	Costo unitario	Desde S/ 93.00 hasta S/ 2300.00 por ampolla *	-	
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	Dependiendo de la articulación a intervenir	-	
	Duración del esquema	Dependiendo de la articulación a intervenir	-	
	Costo total tratamiento por persona:	Variable según la articulación a intervenir	-	
	Diferencia	El GEG consideró que la intervención incurría en costos extensos frente al comparador.		
<p>* Fuentes: Buscador de contratos del estado: Compra Hospital PNP, Compra de Fuerza Aérea del Perú, Compra del Hospital Militar Central; https://pe.kairosweb.com/</p>				

Equidad:
 Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce				Emitir una recomendación a favor de brindar ácido hialurónico intraarticular probablemente reduce la equidad debido a que solo pocas especialidades son capacitadas brindar para estos procedimientos.

Aceptabilidad:
 ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: - No es un procedimiento que se realice actualmente en Essalud Pacientes: - No ofrece beneficios, pero sí riesgo de daños
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Disponibilidad y restricciones: El ácido hialurónico para uso intraarticular no está disponible en el petitorio de EsSalud, su implementación dependería de un dictamen aprobatorio por ETS.	Disponibilidad real: El GEG consideró que este fármaco no está disponible para uso intraarticular. Personal e infraestructura: El GEG consideró que la intervención requiere especialistas capacitados en este tipo de procedimientos. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención no es factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con osteoartritis, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales y los daños se consideraron moderados. Por ello, se emitió una recomendación en contra del uso de la intervención.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de la mayoría de los desenlaces críticos estuvo entre baja y moderada, se consideró que hay ausencia de beneficios ante daños moderados, por lo cual esta recomendación fue fuerte.</p>	<p>En pacientes con OA, recomendamos no utilizar ácido hialurónico intra-articular.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○</p>