

El Ácido hialurónico en el tratamiento del dolor articular.

Miguel Ángel Caramés Álvarez

**Jefe de Sección del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.
Unidad de Tratamiento del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.**

María Prats Peña

**Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín**

RESUMEN:

El Ácido hialurónico (AH) es un polisacárido glucosaminoglicano presente en muchos tejidos humanos, incluido el líquido sinovial que, dadas sus características físico-químicas, se ha utilizado desde principios de los años 90 para favorecer la lubricación articular, mediante la infiltración en las articulaciones degeneradas, generalmente por el efecto de la artrosis.

La articulación de la rodilla es la que ha sido tratada más frecuentemente con este producto, sin embargo, a pesar de los años transcurridos no hay una clara evidencia de eficacia o superioridad con respecto a la infiltración clásica y más económica, la infiltración con corticoesteroides.

Otras articulaciones tratadas con AH han sido: la articulación coxo-femoral, la temporomandibular, articulaciones del tobillo, articulación trapecio-metacarpiana y otras de la muñeca y articulaciones facetarias lumbares.

Repasamos en el presente artículo las diferentes presentaciones del AH, su mecanismo de acción y modo de empleo. Finalmente tratamos de determinar la eficacia y seguridad de esta técnica que se puede inferir de los múltiples trabajos publicados al respecto.

ABSTRACT:

Hyaluronic acid (HA) is a glycosaminoglycan polysaccharide present in many human tissues including synovial fluid, which, given its physical-chemical characteristics, has been used since the early 90s to promote joint lubrication, by infiltrating the degenerate joints, usually the effect of osteoarthritis.

The knee joint is the most frequently has been treated with this product, however, despite years there is no clear evidence of efficacy or superiority over classical and cheaper infiltration, with corticoids.

Other joints have been treated with AH: hip, temporomandibular, ankle, metacarpal joint, ankle joint and lumbar facet joints.

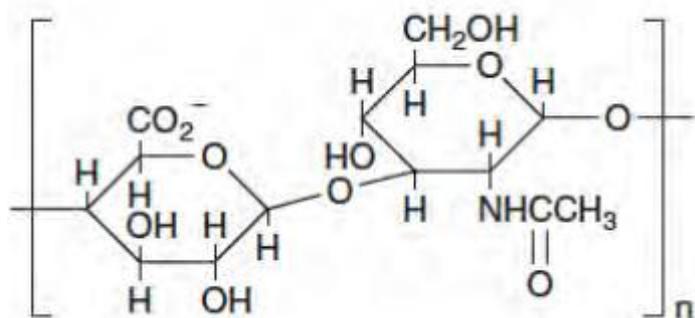
In this article we review the different presentations of the AH, its mechanism of action and method of use. Finally we sought to determine the efficacy and safety of this technique can be inferred from the many published works about it.

KEY WORDS:

Hyaluronic acid. Knee osteoarthritis. Intraarticular injections. Knee pain.

INTRODUCCIÓN:

El Ácido Hialurónico (AH), también denominado hialuronato, es un polisacárido glucosaminoglicano no sulfurado, distribuido ampliamente en el cuerpo humano. Está constituido por cadenas de carbohidratos, disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico. Estas cadenas forman espirales que tienen la propiedad de retener grandes cantidades de agua y extenderse, ello les confiere la facultad de contribuir a la lubricación y amortiguación de golpes en las articulaciones. Su peso molecular medio es de unos 4 millones de Da (1,2).



Estructura molecular del disacárido de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico

Fue descubierto en el humor vítreo del ojo bovino en 1934, aunque no fue hasta los años 70 cuando comenzó su uso médico, inicialmente en oftalmología y posteriormente en cirugía plástica, cirugía general, dermatología, medicina estética y traumatología.

El AH forma parte del tejido conectivo y del líquido sinovial, siendo especialmente abundante en el cordón umbilical, el cuerpo vítreo, la piel y el cartílago; tejidos en los que el ácido hialurónico juega un papel importante. El AH contenido en el líquido sinovial es sintetizado y segregado por las células del propio líquido sinovial, fibroblastos y condrocitos. Las funciones que se le atribuyen al AH, además de la lubricación o amortiguación de golpes, se explican a través de mecanismos como el antiinflamatorio, anabólico, analgésico y condroprotector (1,3,4).

El uso de AH en forma de inyecciones intraarticulares en pacientes con artrosis de rodilla fue la primera indicación en Traumatología y Cirugía Ortopédica, desarrollándose a principios de los años 90 bajo el concepto de Viscosuplementación propuesto por Balazs. La finalidad de este tratamiento es conseguir un efecto lubricante, mecánico y bioquímico en la articulación afectada de artrosis, buscándose la obtención de un alivio, al menos parcial, de los síntomas dolorosos y una mejoría en la función. En los últimos años las infiltraciones con AH se han extendido a otras articulaciones, como el tobillo, la cadera, el hombro, pequeñas articulaciones de la mano, la articulación témporomandibular o las articulaciones facetarias (3,4).

El AH se obtiene de fuentes naturales, sobre todo de la cresta de gallo, pero también de la aleta de tiburón, articulaciones de vacas y otras fuentes animales, o mediante técnicas de bioingeniería por procesos de fermentación bacteriana. Se han desarrollado sistemas de enlaces o estabilización (AH Reticulado) para mejorar la viscosidad y disminuir la degradación o frenarla y derivados como los hialanos.

El AH para uso intraarticular (viscosuplementación y aplicación artroscópica) se presenta en jeringas precargadas que suelen contener la sal sódica del AH en forma de solución acuosa estéril y apirógena. Hay comercializados numerosos preparados de diferentes orígenes, aunque la mayoría son biotecnológicos, con volúmenes

comprendidos entre 0,7 y 10 mililitros, concentración de 0,5, 1 o 2% y peso molecular desde 500 hasta 2.400 kilodaltons. Los preparados para infiltración intraarticular (viscosuplementación) suelen presentarse en volúmenes de 1 a 3 ml. y concentraciones del 1 ó 2%. En la siguiente tabla vemos las características de algunas de las presentaciones comercializadas (3,4).

Nombre Comercial	Empresa/Laboratorio	Peso Mol. (Kd)	Concen - tración	Volumen	Otras Considerac
Adant	Tedec-Meiji	800.000	1%	2,5 ml.	Producto sanitario
Durolane	Zambon	1.000.000	2%	3 ml.	Producto sanitario
Hyalgán	Bioibérica Farma	600.000	1%	2 ml.	Medicamento. El que tiene más estudios.
Arthrum H	LCA Pharm	2.400.000	2%	2 ml.	Producto sanitario
Ostenil	Masterfarm	1.200.000	1%	2 ml.	Producto sanitario
Go-On	Rottapharm	1.100.000	1%	2,5 ml.	Producto sanitario
Suprasyn	Meda	600.000	1%	2 ml.	Producto sanitario
Synvisc/One	Sanofi	6.000.000	0,8%	2/6 ml.	Medicamento

Los preparados de AH comercializados son, en general, considerados de bajo peso molecular (por debajo de 2.000.000 de daltons), hablándose de alto peso molecular cuando superan los 6.000.000 de daltons, como es el caso del Synvisc®, que contiene hilanos, productos derivados del AH (2).

La Degradación del AH tiene lugar en los tejidos que rodean la articulación por la misma vía metabólica que el AH endógeno, se metaboliza en el hígado y se excreta por los riñones. Su tiempo de eliminación del líquido sinovial parece ser muy diferente según la presentación, así en la ficha técnica del Hialán se habla de 2 ó 3 días y en el caso del Durolane de 4 semanas (1,3,4).

Existen también preparados orales de AH, comercializados como condroprotectores.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL AH.

En las articulaciones artrósicas se han demostrado cambios en el volumen y las características del líquido sinovial, como el incremento de los radicales libres, de citoquinas inflamatorias o enzimas proteolíticos. Diversos cambios inflamatorios conducen al incremento de la permeabilidad para el AH y como consecuencia de todo ello finalmente se produce una disminución de la concentración de AH y de su peso molecular. Algunos estudios demuestran que citoquinas como la Interleucina 1 β o el Factor de Necrosis Tumoral α , además de dañar directamente el cartílago articular,

estimulan la AH Sintetasa con el acúmulo inicial del AH y posteriormente su fragmentación (2,5).

Se han propuesto y defendido múltiples mecanismos de acción por los cuales el AH frenaría los cambios degenerativos en las articulaciones artrósicas y mitigaría el dolor relacionado con éstos, entre ellos los siguientes (2,4,5,6):

- Modulación de los mediadores de la inflamación: Diversos estudios han demostrado la disminución inducida por el AH de la producción de interleucinas o del factor de necrosis tumoral. La producción de PGE² inducida por IL-1 α también se vio disminuida por el AH.
- Efecto antioxidante: En pacientes infiltrados con AH se ha comprobado la reducción del óxido nítrico, compuesto que disminuye la síntesis de prostaglandinas y colágeno tipo II.
- Efecto remodelador de los tejidos.
- Efecto directo antinociceptivo mediante la disminución de la síntesis de bradiquinina y sustancia P.
- Protección del condrocito inhibiendo la apoptosis acelerada en la osteoartritis.
- Inhibición de la producción de metaloproteasas implicadas en la evolución de la artritis.
- Inhibición de la degradación y estímulo de la síntesis de proteoglicanos del cartílago articular.

MODO DE EMPLEO.

Antes de efectuar la técnica de inyección se descartarán todas las posibles causas de contraindicación, como trastornos de la coagulación, infección en la zona de punción, infección sistémica, infección articular, inflamación aguda, hipersensibilidad conocida al principio activo o a las proteínas procedentes de aves o condrocalcinosis (posibilidad de crisis aguda). Valoraremos la relación beneficio/riesgo en casos de estasis venosa o linfática. No está demostrada su seguridad en mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o en niños.

La técnica de inyección articular no variará respecto a la que se efectúe para cualquier tipo de infiltración intraarticular. Se utilizará la ecografía o el control fluoroscópico para articulaciones profundas como la de la cadera. Se recomienda pinchar con una aguja 18 a 22 G en condiciones de asepsia y evitando los desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias, como el cloruro de benzalconio o de etilbencilo, pues pueden hacer precipitar el AH. Se aspirará y de existir derrame articular hemos de vaciarlo, comprobando que el líquido sinovial extraído no presenta características que hagan sospechar la existencia de infección. Calentaremos el fármaco hasta la temperatura ambiente y no mezclaremos el AH con otros productos, aunque puede utilizarse un pequeño volumen de contraste (1 ml) para comprobar la adecuada localización de la aguja dentro de la articulación.

El volumen a inyectar dependerá de la articulación a tratar: 2 – 3 ml. para articulaciones grandes (rodilla, cadera u hombro), 1 – 2 ml. para articulaciones medianas (codo o tobillo) y 1 ml. para articulaciones pequeñas (témpero mandibular, facetaria o trapecio metacarpiana). La ficha técnica del Synvisc-One recomienda un volumen de 6 ml en la articulación de la rodilla. El contenido de cada jeringuilla se utilizará para un solo uso.

Tras la inyección se movilizará pasivamente la articulación para garantizar la adecuada distribución intraarticular del producto. Recomendaremos reposo relativo las primeras 48 horas tras la administración del AH.

La periodicidad de administración dependerá de la presentación elegida, siendo recomendada la inyección única (Durolane o Synvisc) o de 3 o 5 infiltraciones separadas por una semana (Adant e Hyalgán respectivamente). En general no se recomienda el repetir la infiltración hasta transcurridos al menos 6 meses. La jeringuilla precargada de AH ha de ser conservada a temperatura inferior a 25 – 30 grados y nunca se congelará (2,3,4).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR DEL AH.

Aunque la inyección intraarticular de AH se ha utilizado y se utiliza en múltiples articulaciones, es en la articulación de la rodilla donde se centra la mayor parte de la experiencia derivada de los tratamientos efectuados y, como consecuencia de ello, la mayoría de los trabajos sobre la eficacia y seguridad de esta técnica están referidos a esta articulación. Los trabajos publicados en los últimos 10 años sobre la viscosuplementación con AH en la articulación de la rodilla son abundantes, superando el centenar, e incluyen varias revisiones sistemáticas y metaanálisis a los que haremos referencia a continuación.

En 1995 **Adams** publicó un ensayo multicéntrico sobre 102 pacientes que tomaban AINEs por osteoartrosis de rodilla (6b). Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos:

1. Continuaron con AINEs y se le practicaron 3 artrocentesis de rodilla,
2. Interrumpieron los AINEs y se inyectó intraarticularmente Hylan GF 20 semanalmente y durante tres semanas,
3. Continuaron con AINEs y además de inyectó el AH.

Se evaluó el nivel de dolor y la función en las semanas 1, 2, 3, 7, 12 y 26.

El estudio concluye que la viscosuplementación con Hylan GF 20 fue al menos tan bueno o mejor que el tratamiento continuado con AINEs y los resultados a las 26 semanas de los grupos que recibieron AH fueron significativamente mejores que el grupo de AINEs solos.

Modawal publica en 2.005 un metaanálisis (7) sobre un total de 11 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, encontrando las siguientes diferencias en la Escala Visual Analógica (EVA):

Semana	1	5 - 7	8 - 12	15 - 22
Diferencia en EVA	4,4	17,7	18,1	4,4
Intervalo de Confianza	1,1 – 7,2	7,5 – 28,0	6,3 – 29,9	-15,3 – 24,1

El autor concluye que el AH es moderadamente eficaz entre las 5 y las 10 semanas en la reducción del dolor articular.

Bellamy publica otro metaanálisis (8) en 2.006 en el que valora 76 trabajos simple o doble ciego y comparados con placebo (40 trabajos), corticoesteroides intraarticulares (10), AINEs (6), terapias físicas o ejercicio (5), artroscopia (2), tratamiento convencional (2) u otro AH (15). Entre los resultados ofrecidos destaca la eficacia del AH frente al placebo con una mejoría del dolor, especialmente marcada entre las semanas 5 a 13, de entre el 28 y el 54%. La función mejoraría entre el 9 y el 32%. Comparativamente con los pacientes tratados con AINEs la eficacia fue similar y frente a los sometidos a infiltraciones con corticoesteroides parece existir un efecto más duradero en los pacientes tratados con AH. El autor concluye que este análisis apoya el uso del AH en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Entre 2.003 y 2.006 se publicaron otros **4 metaanálisis** (9): Lo en 2.003, Wang en 2.004, Arrich en 2.005 y Medina en 2.006. En todos ellos, excepto en el de Arrich, se determina que el AH es moderadamente superior al placebo, aunque no más allá de las 30 semanas en el mejor de los casos, habiendo grandes diferencias en el tiempo máximo de eficacia entre los diferentes estudios. Los efectos adversos son escasos y leves. Arrich sin embargo concluye que el AH es clínicamente inefectivo y se puede asociar con mayor riesgo de efectos adversos que el placebo.

En la revisión sistemática/metaanálisis de **Campbell** (9) publicada en 2.007 trata de buscar explicación a las diferencias de valoración plasmadas en los 6 metaanálisis previamente comentados. Plantea que estos 6 metaanálisis eligieron un número x de estudios a valorar de un total de 57 pero, al ser muy diferentes los criterios de inclusión, el pool de trabajos seleccionado fue muy diferente para cada uno. Por otro lado los tiempos de valoración, las técnicas de medida de resultados y los análisis estadísticos también fueron muy discordantes. Todo ello explica los resultados heterogéneos; no obstante concluye que hay un probable moderado beneficio en la terapia con AH, con un bajo riesgo de daño.

En el año 2.011 **Bannuru** (10) publica un nuevo metaanálisis en el que incluye 54 trabajos que suman un total de 7.545 pacientes. El tamaño del efecto encontrado en las semanas 4, 8 y 24 tras las infiltraciones con AH y los Intervalos para un 95% de confianza son los siguientes:

- Se incluyen los tamaños del efecto e intervalos de confianza del paracetamol, AINEs e inhibidores de la COX 2 publicados en otros trabajos.
- Se considera tamaño del efecto clínicamente relevante, aunque pequeño, a partir de 0,2, efecto medio a partir de 0,5 y efecto grande a partir de 0,8.

Bannuru concluye que el AH es eficaz a las 4 semanas, tiene un pico de eficacia a las 8 semanas y un efecto residual a las 24.

Rutjes en 2.012 publica una nueva revisión sistemática y metaanálisis (11) estudiando

	Tamaño del efecto	95% I.C.
AH semana 4	0,3	0,17 – 0,45
AH semana 8	0,46	0,28 – 0,65
AH semana 24	0,21	0,10 – 0,31
Paracetamol	0,13	0,04 – 0,22
AINEs	0,29	0,22 – 0,35
Inhibidores de la COX 2	0,44	0,33 – 0,55

89 trabajos que involucraron a 12.667 pacientes y en la que valora los cambios en la intensidad del dolor, la función y los efectos adversos.

En cuanto a la disminución del dolor, que fue valorada en 71 trabajos con 9.617 pacientes, encuentra un tamaño del efecto de -0,37 (I.C. 95%: -0,46 - -0,28), que en la discusión del trabajo lo califica como pequeño efecto y clínicamente irrelevante. Análisis estratificados revelan que la disminución del dolor fue mayor en las siguientes circunstancias: cuando el ocultamiento del pinchazo de AH no fue adecuado, la valoración ciega de resultados no fue clara, el grupo tratado fue menor de 100 pacientes, el estudio fue publicado (frente a los 5 no publicados – p=0,040) y cuando el número de inyecciones fue de 1 ó 2.

Los cambios en la función física fueron valorados en 52 trabajos y 7.904 pacientes, determinando un tamaño del efecto de -0,33 (IC -0,43 - -0,22). Por último, encuentra diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo placebo (p<0,05) en los efectos adversos serios, especialmente en los trabajos con evaluación de los resultados con simple o doble ciego, fueron descritos en 14 trabajos, afectando al 0,74% de los pacientes de los grupos AH frente al 0,57% de los grupos placebo, apreciándose una diferencia estadísticamente significativa, al igual que se comprobó en los abandonos y en los efectos adversos locales y se refleja en la siguiente tabla.

Resultado en seguridad	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor de p.
Serio efecto adverso	1,41	0,039
Abandonos por efectos adversos	1,33	0,040
Eventos adversos locales	1,34 / 1,26	0,001 / 0,012

Rutjes concluye diciendo que “el beneficio de la viscosuplementación en el dolor y la función en pacientes con osteoartritis sintomática de rodilla es mínimo o inexistente. Dado el incremento de riesgo de eventos adversos serios y eventos adversos locales, la administración de estos preparados debe de ser interrumpida”.

En 2.013 **Printz** realiza una nueva revisión sistemática (12), en el que se centra en un posible conflicto de intereses en los autores de los 48 trabajos que selecciona. Comprueba que 17 trabajos fueron financiados por la industria y 31 no lo fueron. En ningún estudio financiado por la industria se exponen conclusiones desfavorables, mientras que en 11 de los 31 estudios no financiados se determina que el AH no es más efectivo que el placebo.

En 2.013 **Trigkilidas** (13) selecciona 14 trabajos de un total de 188 testados, obteniendo las siguientes conclusiones: hay una débil evidencia que apoya la eficacia de las infiltraciones con AH, la evidencia de que es más eficaz que las infiltraciones con corticoesteroides es aún más débil, el pico de efecto es a las 8 semanas de la última infiltración, posiblemente los esteroides son más efectivos que el AH en las 4 primeras semanas, siendo el AH superior desde las 4 hasta las 8 semanas y el efecto a los 6 meses es dudoso.

Finalmente en 2.014 **Maratea** (14) estudia la tendencia temporal de la efectividad de las infiltraciones de AH mediante la técnica de metarregresión en 68 trabajos, comprobando que con el paso del tiempo la efectividad cada vez se pone más en duda, aconsejando el abandonar esta técnica.

La eficacia y seguridad de las infiltraciones de AH ha sido comparada con otros fármacos y técnicas (15 a 18): tales como los corticoesteroides, como ya ha sido mencionado, plasma rico en factores de crecimiento o técnicas de rehabilitación como el TENS. La infiltración de plasma rico en plaquetas o factores de crecimiento, en auge en los últimos años, parece ser significativamente más efectiva que la de AH, aunque con más reacciones post inyección. El TENS con electrodos de punta de plata también parece mostrarse más efectivo que el AH intraarticular.

El AH no es un producto económico, como sí es el caso de los corticoesteroides, seguramente por ello se han realizado análisis de costes de la viscosuplementación, viéndose por ejemplo que ésta retrasa el implante de las prótesis de rodilla en 2,6 años de media, convirtiéndose en una intervención costo-efectiva (19).

Eficacia y seguridad del AH en otras articulaciones:

Posiblemente la articulación en la que se ha utilizado más el ácido hialurónico, tras la de la rodilla, será en la articulación de la cadera, donde se han comunicado favorables efectos, sobre todo si la técnica de inyección se realiza con control ecográfico (20 a 23), aunque estos estudios no fueron comparados con placebo.

En 2003 Shi publica una revisión sistemática (24) sobre 7 estudios, aleatorizados, ciegos y controlados con placebo, concluyendo que hay insuficiente y consistente evidencia que apoye o rechace el uso de hialuronato en el tratamiento de pacientes con alteraciones de la articulación temporomandibular.

En la articulación del tobillo no hay clara evidencia de eficacia, posiblemente, como plantea Abate (25), por tratarse de una articulación compleja y varios trabajos se realizaron en articulaciones post-traumáticas o la técnica no utilizó control radiográfico (26).

Hay trabajos no controlados que encuentran efectos positivos en la articulación trapecio-metacarpiana y articulaciones de la muñeca (25 y 27) y modesta o nula eficacia en las articulaciones facetarias lumbares (28 y 29).

CONCLUSIONES.

La heterogeneidad de los trabajos publicados sobre la eficacia y seguridad de las infiltraciones de AH en la rodilla, los diferentes criterios seguidos para la selección de trabajos en los metaanálisis o revisiones sistemáticas, los resultados dispares de trabajos y metaanálisis, los posibles conflictos de intereses y la débil evidencia de eficacia mostrada en aquellos trabajos o revisiones que la encuentran, hacen que esta técnica haya de ser considerada pobremente eficaz, eficacia ésta que dudosamente compensará los riesgos que presenta, aunque éstos sean infrecuentes y de poca importancia.

La eficacia y seguridad en otras articulaciones está por demostrar.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Goldberg VM, Buckwalter J, Hyaluronansinthe treatment of the osteoarthritis of the knee: evidence for disease modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:216-24.
- 2.- Monfort J y Benito P. El ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis. *Reumatol Clin* 2006;2(1):36-43
- 3.- ÁCIDO HIALURÓNICO en OSTEOARTRITIS (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del CHU JUAN CANALEJO). http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informesgenesis/hialurónico_chjc_11_05.doc
- 4.- Fichas técnicas de Durolane®, Hyalgan® y Synvisc-One®.
- 5.- Egemen Ayhan, Hayrettin Kesmezacar, Isik Akgun. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop* 2014 July 18; 5(3): 351-361.
- 6.- Takahashi K, Goomer RS, Harwood F et al. The effect of hialuronan on chondrocyte on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3). Interleukin-1 β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:182-90.
- 6b.- Adams ME, Adkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP. The role of viscosupplementation with hylan in the treatment of osteoarthritis of the knee. A Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis and cartilage* 1995;3(4):213-25.
- 7.- Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injection relive knee pain. *J Fam Pract* 2005;54(9):758-67.
- 8.- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(2):CD005321.
- 9.- Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 2007;15:1424-36.
- 10.- Bannuru R, Natov N, Dasi U, Schmid C, McAlindon T. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta analysis. *Osteoarthritis and cartilage* 2011;19:611-19.
- 11.- Rutjes A, Jüni P, Costa B, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2012;157:180-92.
- 12.- Printz J, Lee J, Knesek M, Urquhart A. Conflict of interest in the assessment of Hyaluronic Acid for Osteoarthritis of the knee: An updated Systematic Review. *The Journal of athroplasty*;28:30-33.
- 13.- Trigkilidas D, Anand A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injection in managing osteoarthritic knee pain. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95:545-51.
- 14.- Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Viscosupplementation inpatients with knee osteoarthritis: temporal trend and benefits assessed by meta-regression. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24: 829-30.
- 15.- Leighton R, Akemark C, Therrier R et al. NASHA Hyaluronic acid vs methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis cartilage* 2014;22:17-25.
- 16.- Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, Anitua A. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane Hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoethritis: a randomiced controlled trial. *Arthroscopy* 2013;29:1635-43.
- 17.- Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 2012;13:229.
- 18.- Chen W, Hsu W, Lin Y, Hsieh L. comparison of intra-articular hyaluronic acid injection with transcutaneous electric nerve stimulation for the management of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1482-9.
- 19.- Mar J, Romero M, Arrospe A, Fidalgo E, Soler B. Cost-analysis of viscosupplementation with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57:6-14.

- 20.- Migliore A, Massafra U, Bizzi E et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MV 1.500-2.000 kDa;HyalOne) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131:1.677-85.
- 21.- Paoloni M, Di Sante L, Dimaggio M, et al. Kinematic and kinetic modifications in walking of hip osteoarthritis patients induced by intra-articular injections of hyaluronic acid. *Clin Biomech* 2012;27:661-5.
- 22.- Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F et al. Efficacy of ultrasound-guided intraarticular injection of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics* 2013;36:1.501-8.
- 23.- Migliore A, Tormenta S, Lagana B, et al. Safety of intra-articular injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIGE register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1.752-9.
- 24.- Shi Z, Guo C, Awad M. Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1)CD002970.
- 25.- Abate M, Schiavone S, Salini V. Hyaluronic acid in ankle osteoarthritis: why evidence of efficacy is still lacking ?. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:277-81.
- 26.- Lucas J, Darcel V, Chauveaux D Laffenêtre O. Viscosupplementation of the ankle: a prospective study with an average follow-up of 45,5 month.
- 27.- Schütz A, Dobner P. Effect of wrist arthroscopy with intraarticular hyaluronan substitution therapy: a randomized, controlled, prospective, non-blinded, single-centre, comparative trial. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2013;45:277-84.
- 28.- Cleary M, Keating C, Poynton AR. Viscosupplementation in lumbar facet joint arthropathy: a pilot study. *J Spinal Disord Tech* 2008;21:29-32.
- 29.- DePalma M, Ketchum J, Queler E, Trussell B. Prospective pilot study of painful lumbar facet joint arthropathy after intra-articular injection of hylan G-F 20. *PM R* 2009;1:908-15.