

VISCOSUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA ARTROSIS FEMOROPATELAR

Características del paciente

- ▶ Paciente 26 años.
- ▶ Artrosis femoropatelar grado KL II.
- ▶ 14 puntos en la escala de Kujala.

Introducción

La artrosis femoropatelar aislada no es una patología infrecuente. Su prevalencia es de hasta el 9% en pacientes por encima de los 40 años; mayor del 13% en mujeres y del 15% en varones por encima de los 60 años¹. En el 89% de los casos la faceta rotuliana externa es la afectada².

Tanto la subluxación lateral de la rótula como el síndrome de hiperpresión rotuliana externa pueden ocasionar una artrosis femoropatelar. La causa del dolor no siempre es evidente y los síntomas no siempre se correlacionan con la lesión del cartílago^{3,4}.

El tratamiento inicial de este tipo de pacientes se basa en la educación con normas de higiene postural, fisioterapia, pérdida de peso, ejercicio terapéutico

y en ocasiones el empleo de dispositivos ortopédicos⁵. Cuando todas las terapias conservadoras han fracasado se hace necesaria la cirugía, para lo cual se han comunicado múltiples técnicas quirúrgicas⁶.

Dentro de la batería terapéutica que se ha empleado para el tratamiento del paciente con dolor por artrosis femoropatelar encontramos fármacos de acción sintomática rápida, como los analgésicos y los antiinflamatorios, y de acción sintomática lenta (SYSADOA, por sus siglas en inglés)⁵. Entre los fármacos de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis está el ácido hialurónico, que podría modificar el curso de la enfermedad artrósica^{7,8}.

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 26 años con antecedentes personales de enfermedad de Von Willebrand leve de tipo I, déficit leve de factor XII de la coagulación, heterocigota para la mutación del factor V Leiden y una liberación artroscópica del alerón rotuliano externo de la rodilla derecha. La paciente acudió a consultas externas por dolor en dicha rodilla que la obligaba a caminar con un bastón. Había tratado sus molestias con analgésicos, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y rehabilitación.

A la exploración física se observó un leve valgo de rodillas, atrofia muscular del cuádriceps, cicatrices de portales anteriores de artroscopia con buen aspecto, no derrame articular, maniobras meniscales negativas y una subluxación externa de rótula con un importante roce de esta y crepitación rotuliana a la flexo-extensión pasiva.

En un estudio de resonancia magnética de su rodilla derecha se observó adelgazamiento y cambio de señal del cartílago rotuliano compatible con una condropatía de grado II según la clasificación de la de la Sociedad Internacional para la Reparación del Cartílago⁹ extrapolada a los estudios de imagen tal y como describieron Von Engelhardt *et al.*¹⁰ (Figuras 1 y 2). Se realizó una tomografía computarizada de sumación de rótulas en la que no se observó aumento patológico de la distancia TA-GT.

La paciente fue valorada usando la escala de Kujala¹¹ para valorar el síndrome doloroso femoropatelar y tan solo alcanzó 14 puntos.

Se propuso un tratamiento conservador mediante infiltración intraarticular con ácido hialurónico y fisioterapia antes de valorar la indicación de cirugía (realineación del aparato extensor).



Figura 1. Imagen de resonancia magnética de rodilla derecha potenciada en T2. Corte sagital.

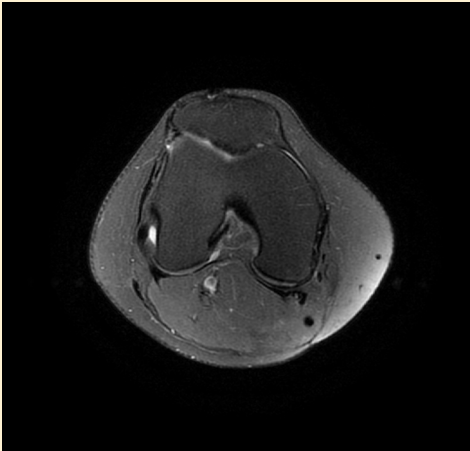


Figura 2. Imagen de resonancia magnética de rodilla derecha potenciada en T2. Corte axial. Se aprecia la irregularidad del cartílago rotuliano en su carilla externa.

Se realizó una infiltración única de ácido hialurónico de alto peso molecular bajo medidas de asepsia por vía superolateral y la paciente comenzó de inmediato rehabilitación dirigida y trabajo en piscina. A los 6 meses de la infiltración, la paciente fue revalorada y había alcanzado una musculatura cuádriceps aceptable y 42 puntos en la escala de Kujala. Se consideró la mejoría suficientemente aceptable como para reevaluar a la paciente en 6 meses, pudiéndose repetir la infiltración en ese plazo si hubiera empeoramiento.

Discusión

El tratamiento de la artrosis pasa en un primer momento por modificar la actividad del paciente, control de peso, fisioterapia y normas de higiene postural. Ascendiendo en la pirámide de tratamiento encontraríamos el paracetamol, los SYSADOA, los AINE y en último lugar los tratamientos quirúrgicos⁵.

Entre los fármacos de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis de rodilla encontramos el ácido hialurónico. Guidolin *et al.*¹² compararon los efectos de una inyección intraarticular de ácido hialurónico con la de metilprednisolona en rodillas con diagnóstico de artrosis primaria. Estos autores estudiaron biopsias de cartílago antes y a los 6 meses de los tratamientos, y las compararon con rodillas sin artrosis. Observaron una restitución de la capa superficial del cartílago junto con un aumento en la densidad de condrocitos y de la matriz extracelular, y un incremento en las estructuras anabólicas, como las mitocondrias, en el grupo tratado con ácido hialurónico. Concluyeron que la inyección intraarticular de ácido hialurónico representa no solo un tratamiento sintomático eficaz para la artrosis de rodilla, sino un candidato como modificador estructural.

Lussier *et al.*¹³ estudiaron más de 458 rodillas con diagnóstico de artrosis tratadas con infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico. Encontraron una respuesta global y un cambio en el nivel de actividad que fueron juzgados como mejor o mucho mejor para el 77% y el 76% de las rodillas tratadas después de un primer ciclo de infiltraciones semanales durante 3 semanas, y para el 87% y el 84% después de un segundo ciclo de tratamiento. El porcentaje de pacientes que consideró estar “mejor” o “mucho mejor” osciló entre el 91% en aquellos con rodillas con artrosis de grado I y el 58% en los que tenían artrosis de grado IV.

En cuanto a los efectos adversos de los ácidos hialurónicos intraarticulares, Lussier *et al.*¹³ solo observaron dolor leve o moderado, así como inflamación temporal, con ácido hialurónico de alto peso molecular. Estos autores observaron menos eventos adversos cuando la infiltración se realizaba por vía lateral.

La revisión de las guías clínicas no clarifica la eficacia del empleo de ácido hialurónico intraarticular para el tratamiento de la artrosis de rodilla. Está controversia se debe, principalmente, a la existencia de un gran número de compuestos en el mercado, con importantes diferencias sobre todo desde el punto de vista de su peso molecular. Analizando estudios de revisión como el realizado por la Cochrane¹⁴ para valorar el efecto de la viscosuplementación en la artrosis de

rodilla, se puede observar un efecto positivo para algunos de estos productos y particularmente positivos para algunos de los ácidos hialurónicos en aspectos como el dolor y la tolerancia a la carga de peso.

En el caso aquí presentado permitió (junto con las medidas fisioterapéuticas) mejorar la clínica de la paciente y su capacidad muscular, permitiendo evitar o retrasar la intervención quirúrgica.

Conclusiones

A pesar de la falta de aceptación generalizada del empleo de la viscosuplementación con ácido hialurónico intraarticular en pacientes con artrosis, que podría ser debida a diferencias entre los distintos productos y al diseño de los estudios, se ha comprobado su utilidad tanto en la lubricación articular como en la mejora del cartílago articular.

Además, como muestra el caso clínico aquí expuesto, existe una amplia experiencia clínica que, aun tratándose de evidencia de grado IV, aboga por el empleo de la viscosuplementación en casos con afectación de la articulación femoropatelar.

Bibliografía

1. Davies AP, Vince AS, Shepstone L, Donell ST, Glasgow MM. The radiological prevalence of patellofemoral osteoarthritis. *Clin Orthop*. 2002; 402:206-12.
2. Iwano T, Kurosawa H, Tokuyama H, Hoshikaha Y. Roentgenographic and clinical findings of patellofemoral osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;252:190-7.
3. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anaesthesia. *Am J Sports Med*. 1998;26:773-7.
4. Grelsamer RP. Current concepts review. Patellar malalignment. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82A:1639-50.
5. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350:503-8.
6. López-Franco M, Murciano-Antón MA, Fernández-Aceñero MJ, De Lucas-Villarrubia JC, López-Martín N, Gómez-Barrena E. Evaluation of a

minimally aggressive method of patellofemoral osteoarthritis treatment at 10 years minimum follow-up. *Knee*. 2013;20:476-81.

7. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1994;41: 65-71.
8. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996;23:1385-91.
9. The cartilage standard evaluation form/knee. *ICRS Newsletter*; Spring 1998.
10. Von Engelhardt LV, Kraft CN, Pennekamp PH, Schild HH, Schmitz A, Von Falkenhäuser M. The evaluation of articular cartilage lesions of the knee with a 3-Tesla magnet. *Arthroscopy*. 2007;23:496-502.
11. Kujala UM, Jaakkola LH, Koskinen SK, Taimela S, Hurme M, Nelimarkka O. Scoring of patellofemoral disorders. *Arthroscopy*. 1993;9:159-63.
12. Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2001;9:371-81.
13. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Médicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996;23:1579-85.
14. 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;(2):CD005321.

DESCRIPCIÓN. El hilano G-F 20 se encuentra disponible en dos presentaciones: • **Synvisc®** (presentación de 2 ml). • **Synvisc-One®** (presentación de 6 ml). El Hilano G-F 20 es un fluido elastosómico, estéril y apirógeno, que contiene polímeros de hilano A e hilano B producidos a partir de un extracto aviar altamente purificado. Los hilanos son productos derivados del hialuronato (sal sódica de ácido hialurónico), constituidos por disacáridos repetidos de N-acetilglucosamina y glucuronato sódico. El hilano A tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6.000.000 y el hilano B es un gel hidratado. El hilano G-F 20 contiene hilano A e hilano B (8,0 mg ± 2,0 mg por ml) en solución fisiológica tamponada de cloruro sódico (pH 7,2 ± 0,3). **CARACTERÍSTICAS.** El hilano G-F 20 es biológicamente similar al hialuronato. El hialuronato es un componente del líquido sinovial responsable de su elastoviscosidad. Sin embargo, las propiedades mecánicas (elastoviscosidad) del hilano G-F 20 son superiores a las del líquido sinovial y de las soluciones de hialuronato de concentración comparable. El hilano G-F 20 tiene una elasticidad (módulo de almacenamiento G') a 2,5 Hz de 111 ± 13 Pascales (Pa) y una viscosidad (módulo de pérdida G'') de 25 ± 2 Pa. Elasticidad y viscosidad del líquido sinovial de la rodilla de humanos de 18 a 27 años de edad medidas con un método comparable a 2,5 Hz son G' = 117 ± 13 Pa y G'' = 45 ± 8 Pa. La degradación de los hilanos en el organismo sigue la misma vía que el hialuronato y sus productos de degradación carecen de toxicidad. **INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO.** El hilano G-F 20: • Sustituye temporalmente y suplementa el líquido sinovial. • Es eficaz en cualquier estadio de la patología articular. • Es particularmente eficaz en pacientes que utilizan activa y regularmente la articulación afectada. • Su efecto terapéutico se debe a la viscosuplementación, un proceso mediante el cual se restaura el estado fisiológico y reológico de los tejidos de la articulación con osteoartritis. La viscosuplementación que se consigue mediante el tratamiento con hilano G-F 20 disminuye el dolor y las molestias, permitiendo una mayor amplitud de movimiento de la articulación. Estudios *in vitro* han demostrado que el hilano G-F 20 protege las células cartilaginosa contra ciertas lesiones físicas y químicas. **Synvisc** ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla, cadera, tobillo y hombro. **Synvisc-One** ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla. **CONTRAINDICACIONES.** • No deberá inyectarse hilano G-F 20 en la articulación cuando exista estasis venosa o linfática en el miembro respectivo. • El hilano G-F 20 no deberá utilizarse en articulaciones infectadas o intensamente inflamadas ni en pacientes que sufran enfermedades o infecciones de la piel en el área de aplicación de la inyección. **ADVERTENCIAS.** • No inyectar intravascularmente. • No inyectar en forma extraarticular o dentro de los tejidos y la cápsula sinovial. Efectos adversos, generalmente en el área de la inyección, han ocurrido después de la inyección extraarticular de **Synvisc**. • No debe utilizarse junto a desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias para la preparación de la piel ya que el hialuronato puede precipitarse en su presencia. **PRECAUCIONES.** • El hilano G-F 20 no debe utilizarse si se produce un gran exudado intraarticular antes de la inyección. • Como en todo proceso de invasión de articulación, se recomienda al paciente evitar toda actividad física intensa después de la inyección intraarticular y continuar con las actividades habituales pasados algunos días. • El hilano G-F 20 no ha sido probado en mujeres embarazadas ni en menores de 18 años. • El hilano G-F 20 contiene pequeñas cantidades de proteína aviar, por lo que no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad a dicha proteína. **EFFECTOS ADVERSOS.** • Efectos adversos que afectan al miembro inyectado: dolor transitorio, hinchazón y/o exudación en la articulación inyectada después de las inyecciones intraarticulares de hilano G-F 20. Tras la inyección intraarticular de **Synvisc** o **Synvisc-One** se han notificado casos de inflamación aguda, caracterizados por dolor, hinchazón, exudación y a veces calor y/o rigidez en la articulación. En el análisis del líquido sinovial se constata la existencia de líquido aséptico sin cristales. Esta reacción suele producirse en unos cuantos días como respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides intraarticulares y/o artroscópicos. El beneficio clínico del tratamiento es evidente después de dichas reacciones. • Los ensayos clínicos de **Synvisc-Synvisc-One** no han evidenciado ninguna infección intraarticular y son pocos los casos de los que se han informado durante el uso clínico de **Synvisc**. • También se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacción anafiláctica, reacción anafilatoide, choque anafiláctico y angioedema. La experiencia tras su comercialización ha identificado los siguientes efectos sistémicos que aparecen rara vez con la administración de **Synvisc**: erupción cutánea, urticaria, comezón, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, mareos, escalofríos, calambres, parestesia, edema periférico, malestar, dificultades respiratorias, enrojecimiento y tumefacción faciales. • En ensayos clínicos controlados con **Synvisc** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de efectos adversos sistémicos entre el grupo de pacientes que recibió **Synvisc** y el que recibió tratamientos de control. • En ensayos clínicos controlados con **Synvisc-One** se observó que el tipo de efectos adversos ocurridos y la frecuencia con que se detectaron eran similares en el grupo de pacientes que recibió **Synvisc-One** y el grupo tratado con placebo. **DOSFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.** • No utilice el hilano G-F 20 si el envase está abierto o deteriorado. • Utilice el contenido de la jeringa inmediatamente después de abrir el envase. • Retire el líquido o exudado sinovial antes de inyectar hilano G-F 20. • La inyección deberá realizarse a temperatura ambiente. • Para extraer la jeringa del envase (o bandeja), sujétela por el cuerpo, sin tocar el émbolo. • La administración debe realizarse en condiciones asepticas, teniendo especial cuidado al abrir el tapón de la punta de la jeringa. • Gire el tapón gris antes de tirar del mismo para evitar pérdidas del producto. • Utilice una aguja de tamaño adecuado. • **Synvisc**, calibre 18 a 22. Elija una aguja de longitud apropiada en función de la articulación que vaya a tratar. • **Synvisc-One**, calibre 18 a 20. • Para asegurar un sellado hermético y prevenir pérdidas durante la administración, asegure la aguja correctamente mientras sostiene con firmeza el adaptador Luer de la jeringa. • No apriete excesivamente ni haga palanca al fijar la aguja o al extraer su protector, ya que podría romperse la punta de la jeringa. • Inyecte únicamente en el espacio sinovial recurriendo, si es necesario, a orientación adecuada, como la fluoroscopia, especialmente en articulaciones tales como la cadera y el hombro. • El contenido de la jeringa es para un solo uso. Las instrucciones de dosificación recomendadas indican que debe inyectarse el volumen completo de la jeringa (2 ml para **Synvisc** y 6 ml para **Synvisc-One**). • No reutilice la jeringa ni la aguja. La reutilización de jeringas, agujas y/o cualquier producto de una jeringa usada puede comprometer la esterilidad del producto, causar su contaminación y/o perjudicar el tratamiento. • Cuando utilice guía fluoroscópica, puede emplear un agente de contraste iónico o no iónico. No debe utilizarse más de 1 ml de agente de contraste por cada 2 ml de hilano G-F 20. • No reesterilice el hilano G-F 20. **POSOLÓGIA Y DOSIS MÁXIMA RECOMENDADA.** El régimen de dosis de hilano G-F 20 depende de la articulación que se esté tratando. **Osteoartritis de rodilla: Synvisc.** El régimen de tratamiento recomendado consiste en una serie de tres inyecciones de 2 ml en la rodilla, con una semana de separación entre ellas. Para obtener el máximo efecto, es esencial la administración de la serie completa, es decir, las tres inyecciones. La dosis máxima recomendada es de seis inyecciones en 6 meses y con un mínimo de 4 semanas entre regímenes de tratamiento. **Synvisc-One.** El régimen de tratamiento recomendado es una inyección de 6 ml en la rodilla, que puede repetirse a los 6 meses si los síntomas del paciente lo exigen. **Osteoartritis de cadera / tobillo / hombro: Synvisc.** El régimen de tratamiento inicial recomendado es una sola inyección de 2 ml. Sin embargo, si tras esa inyección no se logra el alivio sintomático adecuado, se recomienda aplicar una segunda inyección de 2 ml. Los datos clínicos han demostrado que los pacientes se benefician de esta segunda inyección si se administra entre uno y tres meses después de la primera. **DURACIÓN DEL EFECTO.** El tratamiento con hilano G-F 20 únicamente afecta a la articulación inyectada, no produce efectos sistémicos generales. **Synvisc.** En general, se ha informado de que la duración del efecto en pacientes que responden al tratamiento es de hasta 26 semanas, si bien se han observado períodos más cortos y más largos. Sin embargo, los datos clínicos prospectivos de pacientes con osteoartritis de rodilla han demostrado que, tras aplicar una única serie de tres inyecciones de **Synvisc**, los beneficios del tratamiento se han prolongado hasta 52 semanas. **Synvisc-One.** Los datos de algunos ensayos clínicos prospectivos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción del dolor hasta 52 semanas después de una única inyección de **Synvisc-One** además de mejoras relacionadas con la rigidez y la capacidad funcional. Los datos clínicos de un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción estadística y clínicamente significativa del dolor en comparación con el placebo. Se trató a un total de 253 pacientes (124 recibieron **Synvisc-One** y 129 recibieron placebo). En el transcurso de 26 semanas, los pacientes que habían recibido **Synvisc-One** demostraron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 36%, mientras que los pacientes en el grupo que recibió placebo presentaron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 29%. Otros datos clínicos prospectivos procedentes de dos estudios multicéntricos abiertos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado mejoras estadísticamente significativas en el alivio del dolor en comparación con el valor inicial hasta 52 semanas después de una única administración de **Synvisc-One**. En el primer estudio, 394 pacientes que recibieron **Synvisc-One** demostraron un cambio estadísticamente significativo en la subpuntuación WOMAC A1 (dolor al caminar) (-28 ± 19,89 mm en una EVA de 100 mm) en relación con el valor inicial durante 26 semanas. Además, se observaron cambios estadísticamente significativos en relación con el valor inicial en las puntuaciones WOMAC A1, WOMAC A, B y C en los seis períodos de observación entre las semanas 1 y 52, lo cual demuestra mejoras en el dolor al caminar y en el dolor (WOMAC A1: -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A: -29,18 ± 19,155 mm), la rigidez (WOMAC B: -25,77 ± 22,047 mm) y la capacidad funcional (WOMAC C: -25,72 ± 19,449 mm) durante 52 semanas. En el segundo estudio, 571 pacientes que recibieron **Synvisc-One** demostraron una mejora estadísticamente significativa en el dolor durante 26 semanas, según la medición mediante un cuestionario verbal del dolor (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). La evaluación media del dolor mejoró de 3,20 en el momento inicial a 2,24 en la visita de la semana 26 y un 64,6 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor. Los criterios de valoración secundarios mostraron una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones VPQ en todos los momentos de observación desde la semana 1 hasta la 52, con puntuaciones VPQ en descenso de 3,20 en el momento inicial a 2,26 en la visita de la semana 52. Un 61,5 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor. **CONTENIDO POR ML** (hilano G-F 20) 1 ml de **Synvisc** contiene: hilano 8,0 mg; cloruro sódico 8,5 mg; fosfato disódico hidrogenado 0,16 mg; fosfato sódico dihidrogenado 0,04 mg; agua para inyección c.s. **PRESENTACIÓN.** El contenido de cada jeringa es estéril y apirógeno. Conservar a una temperatura de entre 2°C y 30°C. No congelar. **Synvisc** se presenta en jeringas de vidrio de 2,25 ml, que contienen 2 ml de hilano G-F 20. **Synvisc-One** se suministra en una jeringa de vidrio de 10 ml con 6 ml de hilano G-F 20. **INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES.** Antes de la inyección, informe al paciente de que **Synvisc** y **Synvisc-One** están compuestos por ácido hialurónico altamente purificado de origen aviar.



SYNVISC®



Aproximadamente el **90% de los pacientes** presentó mejoras tras la administración¹.



Con **alto peso molecular** y propiedades semejantes al líquido sinovial de un **individuo joven y sano**^{2,3}.



Eficacia a 12 meses con 1 inyección de Hylano GF-20^{4,6}.



Con más de **30 años de experiencia** y más de **280 estudios** publicados⁷.



1. Kemper F, Gebhardt U, Meng T, et al. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8):1261-9. **2.** Stitik T, et al. Synvisc in knee osteoarthritis. *Future Rheumatol.* 2008;3(3):215-22. **3.** Frampton JE. Hylan G-F 20 single-injection formulation. *Drugs Aging.* 2010;27(1):77-85. **4.** Folleto informativo Synvisc y Synvisc One. **5.** Pal S, et al. Long-Term (1-Year) Safety and E cacy of a Single 6-mL Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *The Open Rheumatology Journal.* 2014;8:54-68. **6.** Wagner JP, Bonacker G, Wolf H, Fromel M, Leonhardt K, Schulz A. Long term tolerability and effectiveness of a single injection of 6 ml hylan G-F 20 in 451 patients with knee osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl3):694. **7.** Embase.com [Base de datos online] - Palabras clave: "Synvisc" OR "Synvisc One" OR "HYLAN". Elsevier, RELX Intellectual Properties SA, 2018. [Consultado a 12 julio 2018] Disponible en: <https://www.embase.com>.