



ACTUALIZACIÓN EN
PATOLOGÍA ARTICULAR
Y VISCOSUPLEMENTACIÓN

Módulo 1

Viscosuplementación

Dr. Carlos Salas Fernández

Patrocinado por:

sanofi

Avalado por:



Dr. Carlos Salas Fernández

Especialista en traumatología deportiva. Unidad de Medicina Regenerativa M2RLAB, Xcell Medical Solutions, Madrid. Director médico de la Salas & Sánchez Yagüe, Sports Medicine & Injury Clinic, Marbella (Málaga). Médico de la Selección Española de Baloncesto.

Introducción	2
Patogénesis de la osteoartritis.....	3
Mecanismo de acción de la viscosuplementación	4
Viscosuplementación en el tratamiento de la osteoartritis.....	5
Tipos de ácido hialurónico para viscosuplementación	6
Indicaciones generales de la viscosuplementación.....	7
Tolerancia y contraindicaciones.....	8
Técnica	9
Asociación con otros medicamentos	10
Bibliografía.....	11



Introducción

La viscosuplementación es un conjunto de terapias inyectables intraarticularmente cuyo objetivo es imitar con fines terapéuticos el líquido sinovial sano. Aunque se están desarrollando terapias diversas para viscosuplementar articulaciones¹, en la actualidad cuando nos referimos a viscosuplementación estamos hablando del tratamiento con ácido hialurónico (AH) aplicado intraarticularmente².

Para enmarcar de modo adecuado la importancia de la viscosuplementación articular, hay que hacer un resumen de lo que supone la enfermedad diana de esta terapia: la osteoartritis (OA).

La OA está descrita como la forma más común de artritis y una de las principales causas de dolor y discapacidad en todo el mundo^{3,4}. Desde el punto de vista económico, genera unos gastos directos e indirectos

de enorme trascendencia. Si tenemos en cuenta la multimorbilidad que implica la OA, los costes indirectos se multiplican y convierten a esta patología en una de las que suma mayores costes en la sociedad actual. Además, la OA hace que el riesgo de mortalidad aumente. Se estima que la mortalidad aumenta x1,5 en pacientes con OA de cadera o rodilla⁵. En cuanto a la incidencia, es altísima. En Estados Unidos se ha calculado que la sufren el 10-12 % de la población adulta y, en personas de más de 50 años, el 40 % sufre OA sintomática. En el mundo se calcula que 250 millones de personas padecen OA sintomática⁶.

Las perspectivas hacia el futuro son preocupantes por los efectos colaterales del aumento de la esperanza de vida. Al tratarse de una patología degenerativa, cuanto más avanza la edad existirá un mayor desgaste articular.

Patogénesis de la osteoartritis

En la historia natural de la OA, las articulaciones van progresando hacia una situación disfuncional. Se producen cambios estructurales, existe pérdida de cartílago, y hay inestabilidad articular y pérdida de la función muscular. Desde el punto de vista clínico, van apareciendo episodios de dolor articular y función física alterada, y por tanto la calidad de vida se ve reducida⁷.

Las articulaciones sinoviales están compuestas por las terminaciones óseas, la cápsula articular, la cavidad articular y el cartílago articular. La capa más interna de la cápsula articular es la membrana sinovial. Esta capa presenta vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos. Las células presentes en la cápsula sinovial son principalmente macrófagos, fibroblastos y células dendríticas. El líquido sinovial, que llena la cavidad articular, es secretado por las células sinoviales y está compuesto principalmente por lubricina y AH⁸. Este líquido tiene como funciones disminuir la fricción en la articulación durante el movimiento, suministrar nutrientes, eliminar desechos del metabolismo celular y suministrar citoquinas proinflamatorias derivadas de los sinoviocitos⁹. El líquido sinovial tiene unas altas elasticidad y viscosidad. Ambas cualidades reológicas le permiten servir como lubricante articular y absorber impactos, de modo que protege al cartílago del daño causado por las grandes cargas que soportan las articulaciones. El peso molecular del AH en fluidos sinoviales sanos es de aproximadamente 7 MDa con moléculas muy homogéneas en cuanto al peso molecular¹⁰⁻¹². En la OA estas cualidades reológicas disminuyen debido a la reducción del peso molecular del AH intraarticular, de forma que disminuye la capacidad del fluido sinovial para proporcionar su función lubricante y protectora.

Esto sucede porque el AH se degrada parcialmente, lo que da como resultado una amplia distribución de tamaños en las moléculas de AH (se encuentran incluso moléculas de unos pocos cientos de kilodaltons)¹³. Estos cambios en las características reológicas del líquido sinovial suceden de forma habitual a medida que el ser humano va envejeciendo.

El cartílago articular es un cartílago hialino situado en los extremos articulares de los huesos de la articulación. Se compone de matriz extracelular, que aloja exclusivamente a un tipo de célula, los condrocitos. De forma aproximada, hay un 95 % de matriz extracelular y un 5 % de condrocitos. La OA se caracteriza por la degradación de la matriz extracelular, lo que provoca pérdida de la estructura del cartílago y de su función. Dicha degradación es causada por una excesiva actividad enzimática determinada en parte por el propio condrocito, que cambia su fenotipo anabólico a un fenotipo catabólico que degrada la matriz extracelular. Para ello, el condrocito principalmente necesita ser estimulado por citoquinas inflamatorias (secretadas por macrófagos sinoviales y, en menor cantidad, por otros sinoviocitos y condrocitos) que están presentes en el líquido sinovial después de que haya estímulos patógenos. Además, se va produciendo muerte de condrocitos, de modo que el cartílago llega a ser hipocelular. Esto es consecuencia de la apoptosis inducida por factores inflamatorios y por citoquinas, así como por estrés mecánico^{6,14}.

Esta muerte de condrocitos y la pérdida de matriz extracelular conforman un círculo vicioso que conduce a una progresión continua de la enfermedad.

Mecanismo de acción de la viscosuplementación

La viscosuplementación va a tener efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, analgésico y anti-OA. El grado de estos efectos será mayor o menor, según sean las propiedades reológicas del AH que se aplique (tales como peso molecular, concentración y viscoelasticidad)⁶.

La viscosuplementación va a provocar efectos directos sobre la viscosidad y la elasticidad del líquido sinovial, aumentando la concentración del AH y la viscoelasticidad del líquido sinovial. También va a promover la formación de AH endógeno en el líquido sinovial^{6,15}.

El AH inyectado intraarticularmente tiene una vida media corta dentro de la articulación, inferior a 48 horas en la mayoría de los casos. El peso molecular derivado de la longitud de cadena del AH que se inyecta es determinante en esa vida media. Un ejemplo es el hilano GF20, que tiene un peso molecular muy elevado, se puede encontrar dentro de la articulación hasta 7 días posinyección y se puede detectar en el cartílago y en el tejido sinovial hasta 28 días tras la infiltración¹⁶. No obstante, los efectos beneficiosos del tratamiento viscosuplementador se observan incluso más de seis meses después de aplicarlo. Esto nos indica que el efecto del AH aplicado intraarticularmente no se limita a una simple mejoría en las cualidades elásticas y de viscosidad del líquido sinovial¹⁷, sino que también se darán efectos biológicos tras la terapia intraarticular con AH. La interacción del AH con muchos de los tipos celulares que hay en la articulación (condrocitos, osteocitos, sinoviocitos, células del sistema inmunitario) y con elementos de la matriz extracelular va a facilitar que se actúe sobre los factores patogénicos de la OA.

Se han descrito cuatro tipos de efectos que se ven favorecidos por la viscosuplementación articular^{6,18,19}:

- Efectos sobre la matriz extracelular: mejora la síntesis de proteínas de la matriz (entre otras, condroitina, queratín sulfato y proteoglicanos) y promueve la secreción de AH endógeno. También disminuye el daño del cartílago mediante la reducción de la actividad de la fibronectina (que inhibe la síntesis de proteoglicanos) y de la formación de metaloproteasas. Se ha comprobado que reduce la presencia de marcadores de destrucción del cartílago.
- Efectos sobre el sistema inmune: inhibe la proliferación y activación de células inflamatorias, reduce la motilidad de linfocitos y macrófagos, inhibe la fagocitosis, suprime la agregación de neutrófilos e inhibe la destrucción de cartílago asociada con los neutrófilos.
- Efectos sobre mediadores inflamatorios: disminuye la actividad de citocinas, proteasas, leucotrienos y prostaglandinas, reduce la liberación de ácido araquidónico, disminuye la interleucina (IL)-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α , e inhibe la actividad de las metaloproteasas (de modo que la síntesis de la matriz celular se favorece sobre la degradación).
- Efectos antioxidantes: reduce la formación de óxido nítrico, superóxido y radicales hidroxilos. Protege a la mitocondria del estrés oxidativo, así como al propio condrocito de la apoptosis.

Todos estos efectos van a tener consecuencias positivas en la articulación, provocando acciones condroprotectoras e, incluso, reparadoras del cartílago lesionado (en definitiva, se favorece la proliferación de condrocitos, disminuye su apoptosis y mejora la calidad de la matriz extracelular).

Viscosuplementación en el tratamiento de la osteoartritis

El tratamiento de la OA no debe hacerse únicamente con una medida terapéutica. Lo ideal es realizar un tratamiento combinado de terapia no farmacológica y terapia farmacológica. Las terapias farmacológicas deben ser un complemento de las primeras²⁰.

Terapias no farmacológicas

Este tipo de terapias abarca aspectos físicos y aspectos educacionales. Su objetivo es ganar fuerza y reducir la carga en las articulaciones afectas. Un correcto y completo plan de rehabilitación o de entrenamiento es fundamental para el control de la OA. La disminución de la carga puede hacerse con la ayuda de medidas de apoyo en casos de articulaciones muy dañadas (por ejemplo, uso de muletas o bastones). La parte educativa se basa en que hay que cambiar los patrones de estilo de vida (incluidos la dieta y el ejercicio)²¹. También sería importante detectar y tratar las comorbilidades que pudiesen provocar el no seguimiento de estas terapias básicas no farmacológicas (como una depresión, por ejemplo)²².

Terapias farmacológicas

Las terapias farmacológicas van encaminadas en su mayoría a mejorar la sintomatología de la OA. En otros casos, se busca mejorar el curso de la enfermedad. Como se suelen mantener por amplios períodos de tiempo, se recomienda recurrir a las que menos efectos secundarios pueden provocar. En resumen, las terapias más comunes en la actualidad son las siguientes:

1. Como tratamiento puramente sintomático, el paracetamol, los opioides y algunos tratamientos tópicos (como la capsaicina) serían la alternativa a los antiinflamatorios orales más clásicos²².
2. Otro tipo de terapia farmacológica no solo enfoca el tratamiento en mejorar los síntomas, sino que pretende ser modificador del curso de la enfermedad. Son los llamados SYSADOA (*symptomatic slow action drugs for osteoarthritis*). En este grupo tendríamos:
 - Condroitina y glucosamina: sus defensores indican que normalizan el metabolismo del cartílago, reconstruyen el cartílago dañado (en modelos experimentales) y tienen propiedades antiinflamatorias leves. En teoría, cuando se combinan condroitina y glucosamina, se mejora el resultado²³.
 - Diacereína: supuestamente tiene efectos antiinflamatorios y anticatabólicos, y favorece el crecimiento en la membrana sinovial y en el cartílago. Puede provocar efectos secundarios gastrointestinales^{24,25}.
3. Corticoides intraarticulares: con efectos básicamente antiinflamatorios y analgésicos, poco duraderos en el tiempo, aunque recientemente se ha postulado su efecto condroprotector y sus beneficios al asociarlos con el AH^{26,27}.
4. Sangre acondicionada (plasma rico en plaquetas, proteínas autólogas, etc.): de interés creciente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, potencial regenerativo y alta tolerabilidad.
5. Viscosuplementación, cuyos mecanismo de acción y efectos farmacológicos hemos explicado.

Tipos de ácido hialurónico para viscosuplementación

Hay muchos tipos de AH que difieren entre sí según su peso molecular, su posible reticulación o no, su concentración y su origen. Cada una de esas cualidades les proporciona unas propiedades diferentes²⁸.

Peso molecular

El AH es una cadena simple donde se repiten disacáridos de N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico. Esa cadena puede variar en longitud²⁹. En función de la longitud de dicha cadena, tenemos AH de bajo peso molecular (≤ 1500 kDa), AH de peso molecular medio (>1500 y <3000 kDa) y AH de alto peso molecular (≥ 3000 kDa)³⁰.

A mayor peso molecular, se busca que haya una menor degradación y, por tanto, mayor tiempo de permanencia dentro de la articulación. Los de mayor peso molecular se administran con frecuencia como inyección monodosis. Como ejemplo de AH de muy alto peso molecular y demostrada degradación lenta en la articulación, tenemos el hilano GF-20, que tiene un peso molecular de 6000 kDa y puede ser detectado en la articulación mucho más tiempo que otros AH de menor peso molecular¹⁶.

Hay cada vez mayor evidencia de que los derivados de AH con alto peso molecular ofrecen mejores resultados en eficacia y seguridad que los de menor peso molecular³⁰. Con el progreso de la biotecnología, se han desarrollado productos de bajo peso molecular que son capaces de permanecer en la articulación durante tiempo prolongado³¹.

Reticulación

Las moléculas de AH se unen entre sí y crean unas estructuras en forma de malla en tres dimensiones.

Cuanto más reticulado es el ácido, más densidad y más lenta degradación tiene. Volviendo al ejemplo referido previamente, el hilano GF20 es un AH reticulado, lo que también favorece que sus efectos se mantengan en la articulación más tiempo. Hay tres tipos de AH según su reticulación: el no reticulado, el reticulado y el combinado²⁸. Aunque el no reticulado suele ser AH lineal con estructuras simples que se degradan rápidamente en el tiempo, en la actualidad se están fabricando viscosuplementadores no reticulados que poseen otro tipo de variaciones en su disposición molecular y ello les aporta también resistencia a la degradación³¹.

Concentración

No solo el peso molecular del AH se altera en la OA. También se ha determinado que su concentración se encuentra reducida en el líquido sinovial de pacientes con OA. Los preparados de AH tratan de aumentar la concentración existente de AH en la articulación (en función del volumen y la concentración de AH que llevan). Difieren entre ellos según la cantidad total de AH que aportan. Suelen tener hialuronato sódico en concentraciones del 1-2 %.

Origen

El AH puede obtenerse a través de la extracción de moléculas de origen aviar (cresta de gallo) o de manera sintética por procesos biológicos de fermentación bacteriana. En la rodilla hay un poco más de evidencia a favor de la seguridad del uso de AH obtenido por fermentación bacteriana sobre el AH de origen aviar³⁰.



Indicaciones generales de la viscosuplementación

La indicación más clásica es en casos de OA sintomática, en la que el tratamiento médico (tanto el no farmacológico como los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos) no aporta mejoría suficiente o no se puede tolerar, y no existe un proceso agudo inflamatorio (por ejemplo, no existe derrame grave agudo o sinovitis activa)²⁸. No obstante, se han descrito peores resultados en la terapia con viscosuplementación a medida que existe una mayor afectación radiológica articular³². Por tanto, será importante aplicarlo en fases tempranas de la OA.

En general, la viscosuplementación no está indicada con propósitos preventivos, ya que, aunque se han descrito procesos bioquímicos que tendrían función condroprotectora, no se ha demostrado en humanos dicha condición²⁸.

Las articulaciones donde se ha descrito un posible beneficio con viscosuplementación son la rodilla, la

cadera, el tobillo, el hombro, la articulación trapecio-metacarpiana, la articulación temporomandibular y la articulación metatarsofalángica del primer dedo del pie³³. También se ha aprobado su uso para tratamiento sintomático asociado a OA leve o moderada en la muñeca, el codo, las articulaciones pequeñas de la mano/pie y las articulaciones facetarias.

Cuando el tratamiento aporta beneficios significativos y la tolerabilidad es buena, la terapia con AH puede programarse a largo plazo³⁴.

En grados muy avanzados de OA con muchos síntomas que hacen que la calidad de vida del paciente sea mala y donde el tratamiento con AH se ha realizado previamente sin mostrar beneficio, no está indicada la programación de más infiltraciones de AH, sino que debe plantearse la cirugía (artroplastia)²⁸.



Tolerancia y contraindicaciones

La tolerancia a la terapia con AH intraarticular es excelente. Como el AH es un componente fisiológico del cuerpo humano, es muy infrecuente que se produzcan reacciones adversas ni siquiera tras la administración repetida del producto. Un importante número de estudios han concluido que tanto el AH de bajo peso molecular como el de peso molecular intermedio o el de mayor peso molecular son seguros y bien tolerados desde el punto de vista clínico²⁸.

Pueden darse algunos efectos adversos menores, tales como dolor en el sitio de la inyección (1-30 %), inflamación local articular con dolor (1-30 %) o reacción cutánea (3-21 %). Estas reacciones menores se pueden limitar si se realiza una buena técnica para su infiltración⁶.

No obstante, el médico debe estar atento a cualquier tipo de derrame articular posinfiltración y, si esta aparece, habría que realizar aspiración del líquido

articular y analizarlo para detectar una posible infección.

La viscosuplementación con AH está contraindicada en personas con hipersensibilidad al AH o a alguno de los ingredientes del producto que se va a infiltrar. También está contraindicada en pacientes con septicemia, con lesiones en la rodilla o alrededor de esta, o en infecciones cutáneas del área donde se realizará la inyección.

En mujeres embarazadas o en período de lactancia, y en pacientes pediátricos, no hay estudios de seguridad. No está contraindicado formalmente su uso, pero debería hacerse con mucha precaución y solo si el beneficio esperado supera en mucho el riesgo derivado de usar AH en estos casos.

Hay que tener en cuenta que algunos productos pueden causar alergia, ya que contienen trazas de proteínas aviares.

Debe ser exclusivamente por inyección intraarticular. La técnica será importante para obtener unas buenas tolerancia y eficacia del tratamiento. Siempre que sea posible, se recomienda usar técnicas de imagen para guiar la aplicación de la terapia. La ecografía habitualmente será el método de guía más seguro y fiable. La fluoroscopia también es una buena alternativa³³.

Se estima que entre el 10-30 % de las inyecciones en la rodilla se aplican de manera errónea y, por tanto, no son efectivas³⁵.

En cualquier articulación que se vaya a tratar con viscosuplementación, en caso de existir derrame articular importante, es recomendable la evacuación previa del derrame³³.

En cuanto a la estrategia de tratamiento, dependerá del tipo de viscosuplementador que usemos. El volumen que se vaya a utilizar dependerá de la articulación: en las rodillas 2-6 ml, en la cadera 2-4 ml, en el hombro 2-4 ml, en el tobillo 2-3 ml y en las articulaciones pequeñas como la metacarpofalángica del primer dedo 0,5-1 ml.

Asociación con otros medicamentos

Resulta interesante plantear la asociación con otras terapias intraarticulares para tratar de aumentar o potenciar los efectos de ambas. En este sentido, se ha propuesto su asociación con derivados corticoides. Los resultados son controvertidos, pues a los corticoides se les ha asociado siempre un efecto condrotóxico. No obstante, en dosis bajas los corticoides pueden mejorar la recuperación de lesiones de cartílago, aunque en dosis altas sí se asocian con condrotoxicidad y, posteriormente, con degradación del cartílago²⁷. Según se ha visto, la combinación de ambos componentes podría hacer que disminuyera el dolor articular. El AH podría actuar como viscosuplementador a la vez que controlaría la liberación del corticoide, reduciendo así la exposición del cartílago al corticoide. Aunque combinando los dos principios activos se pretende tener efecto a corto plazo (por el corticoide) y a largo plazo (por el AH), los resultados de estudios parecen orientar a una potenciación del efecto sobre los síntomas de la OA y mejoría funcional, aunque solo en las primeras semanas posinfiltración³⁶. Al asociar con corticoides hay que tener en cuenta que los efectos adversos se pueden multiplicar, así como que existen más contraindicaciones.

La asociación de AH con plasma rico en plaquetas también debe tenerse en cuenta, ya que los procesos en los que intervienen ambos por separado pueden

complementarse, obteniéndose habitualmente mejor resultado con la combinación de los dos en la disminución del dolor y la mejoría de la función articular³⁷⁻³⁹. La combinación de AH y plasma rico en plaquetas es interesante por tratar de obtener un efecto potenciado gracias a la capacidad de las plaquetas para estimular la reparación del cartílago mediante la liberación de moléculas (como los factores de crecimiento) que tienen un papel fundamental en la regeneración de tejidos.

La inyección de viscosuplementos cargados de células madre es otro enfoque interesante para promover la regeneración del cartílago. No obstante, según los estudios que existen en la actualidad, se necesita más investigación para obtener resultados clínicos concluyentes, ya que su uso presenta algunas limitaciones, como que en ocasiones se ha inducido la muerte masiva de células, se ha formado fibrocartílago en lugar de cartílago hialino o se ha producido una migración inadecuada fuera de la cavidad articular²⁷.

Por la frecuencia con la que se suelen usar los anestésicos locales en nuestro medio, resulta también importante señalar que, si va a utilizarse un anestésico intraarticular local como la lidocaína, debe hacerse en dosis bajas y con concentración baja (0,5 %), debido a sus posibles efectos condrotóxicos³⁵.

Bibliografía

1. Scognamiglio F, Travan A, Donati I, Borgogna M, Marsich E. A hydrogel system based on a lactose-modified chitosan for viscosupplementation in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2020;248:116787.
2. Cicognani M, Rossi S, Vecchi G, Giori AM, Ferrari F. DoE-Assisted Development of a Novel Glycosaminoglycan-Based Injectable Formulation for Viscosupplementation. *Pharmaceutics.* 2020;12(7):681.
3. Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, Alekseeva L, Mkinsi O, Branco J, et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res.* 2018;31(1):19-30.
4. Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology.* 2011;260(2):332-54.
5. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip OA: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165.
6. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192.
7. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(2):92-101.
8. Fathollahi A, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Epigenetics in osteoarthritis: Novel spotlight. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):12309-24.
9. Rainbow R, Ren W, Zeng L. Inflammation and joint tissue interactions in OA: implications for potential therapeutic approaches. *Arthritis.* 2012;2012:741582.
10. Cowman MK, Lee HG, Schwertfeger KL, McCarthy JB, Turley EA. The content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front Immunol.* 2015;6:261.
11. Agerup B, Berg P, Akermark C. Non-animal stabilized hyaluronic acid: a new formulation for the treatment of osteoarthritis. *BioDrugs.* 2005;19(1):23-30.
12. Weiss C, Band P. Musculoskeletal applications of HA and hylan. Potential uses in the foot and ankle. *Clin Podiatr Med Surg.* 1995;12(3):497-517.
13. Lee HG. An agarose gel electrophoretic method for hyaluronan molecular weight analysis and its application to osteoarthritic synovial hyaluronan. [Ph.D. Dissertation], Polytechnic University (1994) Available through ProQuest LLC, Ann Arbor, MI.
14. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):18.
15. von Lospichl B, Hemmati-Sadeghi S, Dey P, Dehne T, Haag R, Sittlinger M, et al. Injectable hydrogels for treatment of osteoarthritis - A rheological study. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;159:477-83.
16. Stitik TP, Kazi A, Kim JH. Synvisc® in knee osteoarthritis. *Future Rheumatol.* 2008;3(3):215-22.
17. Webb D, Naidoo P. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a focus on Hylan G-F 20. *Orthop Res Rev.* 2018;10:73-81.
18. Kusayama Y, Akamatsu Y, Kumagai K, Kobayashi H, Aratake M, Saito T. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis. *J Exp Orthop.* 2014;1(1):16.
19. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54-67.
20. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1905-15.
21. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-62.
22. Altman RD. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care.* 2010;16 Suppl Management:S41-7.
23. DiNubile N. Glucosamine and chondroitin sulfate: what has been learned since the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Orthopedics.* 2018;41(4):200-7.
24. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from ESCEO. *Drugs Aging.* 2016;33(2):75-85.
25. Isasi Zaragoza C, Alcaraz Borrajo M, Sanz Sanz J. Fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004;28(6):145-50.

26. Klocke R, Levasseur K, Kitas GD, Smith JP, Hirsch G. Cartilage turnover and intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2018;38(3):455-9.
27. Pontes-Quero GM, García-Fernández L, Aguilar MR, San Román J, Pérez Cano J, Vázquez-Lasa B. Active viscosupplements osteoarthritis treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):171-83.
28. Legré-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(1 Suppl):S101-8.
29. Chistyakov DV, Astakhova AA, Azbukina NV, Goriainov SV, Chistyakov VV, Sergeeva MG. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influences oxylipins synthesis in course of neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3894.
30. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158-65.
31. Benazzo F, Perticarini L, Padolino A, Castelli A, Gifuni P, Lovato M, et al. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis®) in the treatment of knee osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):959-68.
32. Campos ALS, Albuquerque RSP, da Silva EB, Fayad SG, Acerbi LD, de Almeida FN, et al. Viscosupplementation in patients with severe osteoarthritis of the knee: six month follow-up of a randomized, double-blind clinical trial. *Int Orthop.* 2017; 41(11):2273-80.
33. Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, Raman R, Richette P, Diraçoglù D, et al. EUROVISCO recommendations for optimizing the clinical results of viscosupplementation in osteoarthritis. *Cartilage.* 2020;11(1):47-59.
34. Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31-3.
35. Legre V, Boyer T, Fichez O. Gestes locaux en pathologie sportive: anesthésiques, glucocorticoïdes. *Rev Rhum.* 2007;74:602-7.
36. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:613-20.
37. Papalia R, Zampogna B, Russo F, Torre G, De Salvatore S, Nobile C, et al. The combined use of platelet rich plasma and hyaluronic acid: prospective results for the treatment of knee osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019;33(2 Suppl. 1):21-8.
38. Lana JFSD, Weglein A, Sampson SE, Vicente EF, Huber SC, Souza CV, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med.* 2016;12:69-78.
39. Kurapati K, Tapadia S, Rao M, Anbarasu K, Verma VK, Beevi SS. Efficacy of intraarticular injection of platelet rich plasma and hyaluronic acid in early knee osteoarthritis - case series. *Eur J Mol Clin Med.* 2018;5:30-6



MAT-ES-2100112 v1.0 Marzo 2021

Patrocinado por:

sanofi