

## ***Eficacia de las inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis de rodilla: resultados de una serie de casos tratados en una Unidad del Dolor***

M. D. Rodrigo Royo<sup>1</sup>, J. C. Quero López<sup>1</sup>, R. M. Aparicio Abiol<sup>1</sup>, P. Cía Blasco<sup>1</sup>, P. Baltanás Rubio<sup>1</sup> y M. P. Acín Lázaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad del Dolor. Hospital Universitario Lozano Blesa. <sup>2</sup>Servicio de Anestesiología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

Rodrigo Royo MD, Quero López JC, Aparicio Abiol RM, Cía Blasco P, Baltanás Rubio P y Acín Lázaro MP. Eficacia de las inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis de rodilla: resultados de una serie de casos tratados en una Unidad del Dolor. Rev Soc Esp Dolor 2017;24(2):74-84.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the results of treatment of knee osteoarthritis with a single intra-articular injection of hyaluronic acid in terms of pain reduction, joint function improvement and duration of effects.

**Method:** Patients with clinical and radiological diagnosis of osteoarthritis at different stages of evolution in one or both knees were treated at the Pain Unit of a tertiary hospital. Socio-demographic and clinical characteristics provided by the patient following the usual clinical practice were prospectively collected. Pain at rest, walking, up and down stairs, morning stiffness, time walking as well as time/quality sleep were recorded pre and post-treatment. At post-treatment visit the degree and duration of improvement experienced, as well as the investigator assessment were also recorded. The treatment consisted of a single intra-articular injection of hyaluronic acid, with the possibility of a booster.

**Results:** A total of 29 patients (52 knees) were included. Both knees were treated in 23 of them (n = 46) and only one knee in the remaining 6. The 92.3 % were osteoarthritic joints with an evolution > 12 months, with clinical grade 4-5 in 61.6 % (n = 32) and radiological grade III-IV of Kellgren & Lawrence in 67.7 % (n = 35), making 55.8 % of cases were classified as severe by the investigators. There was a significant

improvement in all parameters of pain and function considered (p < 0.001). Walking time increased by over 100 % and 67.3 % of patients defined their quality of sleep as normal, compared to 38.5 % at baseline. The improvement was assessed by the investigator as good or very good in 73.1 % of cases.

**Conclusions:** Our study confirms the effectiveness of a single injection of hyaluronic acid to reduce symptoms in patients with knee osteoarthritis with different grades of severity, with results that remain between 6 and 12 months and are especially significant in those patients with mild to moderate osteoarthritis.

**Key words:** Knee osteoarthritis, hyaluronic acid,

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Valorar los resultados del tratamiento de la artrosis de rodilla mediante una inyección intrarticular de ácido hialurónico en lo que se refiere a reducción del dolor, mejoría de la función articular y duración de los efectos.

**Método:** Pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de artrosis en diferentes fases de evolución en una o ambas rodillas, tratados en la Unidad del Dolor de un hospital de tercer nivel. Se recogió prospectivamente la información facilitada por el paciente siguiendo la práctica clínica habitual: características sociodemográficas y clínicas. Se realizaron valoraciones pre y postratamiento del dolor en reposo, a la deambulación y al subir/bajar escaleras, rigidez matutina, tiempo caminando y las horas/calidad del descanso nocturno. En la visita postratamiento se registraron, además, el grado de mejoría experimentada, duración de la misma y la satisfacción del investigador. El tratamiento consistió en una única inyección de ácido hialurónico por vía intrarticular, con posibilidad de una dosis de recuerdo.

**Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes (52 rodillas); en 23 se trataron ambas rodillas ( $n = 46$ ) y en 6 una rodilla. El 92,3 % corresponden a articulaciones artrósicas con un tiempo de evolución  $> 12$  meses, con grado clínico 4-5 en el 61,6 % de las rodillas tratadas ( $n = 32$ ) y grado radiológico III-IV de Kellgren y Lawrence en el 67,7 % ( $n = 35$ ), por lo que un 55,8 % de los casos fueron calificadas como severos por los investigadores. Hubo una mejoría significativa en todos los parámetros de dolor y funcionalidad considerados ( $p < 0,001$ ). El tiempo caminando se incrementó en más del 100 % y el 67,3 % de los pacientes definieron su calidad de sueño como normal, frente al 38,5 % inicial. La mejoría fue valorada por el investigador como buena o muy buena en el 73,1 % de los casos.

**Conclusiones:** Nuestro trabajo confirma la eficacia de una única inyección de ácido hialurónico para reducir la sintomatología en pacientes con gonartrosis en diferentes grados de severidad, con resultados que se mantienen entre 6 y 12 meses y son especialmente significativos en aquellos con artrosis leve y moderada.

**Palabras clave:** Gonartrosis, ácido hialurónico.

**TABLA I**  
FACTORES DE RIESGO EN ARTROSIS

<i>Modificables</i>	<i>Parcialmente modificables</i>	<i>No modificables</i>
Obesidad	Deficiencia de estrógenos	Sexo
Lesión articular	Osteoporosis	Edad
Ocupacional	Vitaminas C, E y D	Raza
Nutricional	Proteína C-reactiva	Predisposición genética
Desalineación estructural		
Debilidad muscular		

## INTRODUCCIÓN

La artrosis (OA) es una enfermedad articular crónica y degenerativa caracterizada por áreas focales de pérdida de cartílago articular en las articulaciones sinoviales, asociada a la hipertrofia del hueso (osteofitos y esclerosis del hueso subcondral) y engrosamiento de la cápsula (1) acompañada de dolor, rigidez y pérdida de funcionalidad.

La localización más frecuente es la rodilla, estimándose que la OA sintomática de esta articulación afecta al 24 % de la población general (1). Esto se debe a diversos factores, siendo los más importantes los requerimientos biomecánicos a los que se ve sometida esta articulación (2,3).

La etiología de la OA es multifactorial e incluye una variedad de factores de riesgo que interactúan causando la enfermedad (4). Algunos de estos son modificables en mayor o menor medida, mientras que otros no lo son (Tabla I) (5-18).

Cada población reúne una combinación distinta de los factores de riesgo, por lo que es imprescindible que cada país cuente con estudios de prevalencia representativos. En España, según estudios recientes, la artrosis afecta al 11,72 % de la población general (19), resultados algo más elevados que el 2-6 % registrado en el estudio Framingham (20), el 6,6 % en Grecia (21) o el 5,4 % en Italia (22).

A partir de los 45 años, el riesgo de desarrollar OA aumenta de forma sustancial con cada década de vida (23), por lo que, teniendo en cuenta el incremento de la esperanza de vida, es de esperar que la población artrósica sea cada día mayor en los próximos años (24). Por ejemplo, en estudios recientes realizados en España, la prevalencia de la OA de rodilla entre la población entre 60-90 años alcanza hasta un 71 % según las series (25,26).

Los principales objetivos en el tratamiento de la artrosis son la reducción del dolor, mejoría de la función articular y limitación del deterioro funcional. Los objetivos secundarios se centran en la reducción de la progresión de la enfermedad y la mejoría de la fuerza muscular, con el fin de preservar la independencia y la calidad de vida de los pacientes (27).

A pesar del enorme impacto que tiene esta enfermedad, las opciones terapéuticas eficaces y no quirúrgicas son muy pocas. Las guías actuales de tratamiento (28-30) recomiendan empezar utilizando medidas no farmacológicas, tales como la educación del paciente, pérdida de peso y terapia física. Sin embargo, está comúnmente aceptado que el manejo óptimo de la OA de la rodilla requiere una combinación de tratamientos no farmacológicos y farmacológicos como el paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores selectivos de la COX 2.

Una alternativa a los medicamentos orales para el dolor en pacientes con baja respuesta a los analgésicos y/o fármacos antiinflamatorios o con contraindicaciones para ellos, es el uso de la terapia intrarticular (IA) (31). El tratamiento IA no sólo es de especial interés para el alivio del dolor, sino también para conseguir una mejoría de la calidad de vida de los pacientes que puede retrasar la cirugía (32). En la actualidad, se están utilizando el ácido hialurónico (AH) y los corticosteroides (CS). Las infiltraciones con CS se han utilizado durante los últimos 60 años como tratamiento conservador de la OA y su uso se recomienda en varios documentos de consenso (28-30). En una extensa revisión de la Cochrane (33), los autores concluyeron que las infiltraciones con CS son eficaces, pero sus efectos, aunque son rápidos en el inicio, son de duración relativamente corta (1-3 semanas).

El AH es un componente del líquido sinovial y en los pacientes con OA su concentración y peso molecular en este fluido se encuentran disminuidos, lo que llevó a pensar que su utilización como tratamiento de la OA podría ser beneficiosa. Desde que Balazs y cols. comenzaron a trabajar con el AH (34), este compuesto se ha venido utilizando cada vez con más frecuencia como una alternativa no quirúrgica en OA y su uso está recomendado por varias sociedades científicas (35-37). El AH es una molécula clave en la biomecánica articular, debido a que el tratamiento con AH exógeno contribuye a restaurar las propiedades elásticas y viscosas del fluido sinovial, lo que se traduce en una reducción del dolor y mejoría funcional. Además, varios estudios han confirmado que el AH interactúa con mediadores de la inflamación y recambio de la matriz en las células de las articulaciones, reduce la apoptosis de los condrocitos y ejerce un efecto biosintético-condroprotector (38-42).

Sin embargo, las características de los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de este tratamiento no están claramente definidas, y tampoco el número de inyecciones IA a administrar ni el tiempo que debe transcurrir entre dos series. A esto contribuye que los diferentes AH disponibles tienen diferentes características físico-químicas y, por lo tanto, no se puede esperar que tenga el mismo efecto clínico (43-45). El objetivo de este estudio es valorar los resultados del tratamiento de la artrosis de rodilla mediante infiltración IA de AH, en lo que se refiere a reducir el dolor, mejorar la función articular de la rodilla y registrar el tiempo transcurrido hasta la re-infiltración, en una serie de pacientes tratados en la Unidad del Dolor de un hospital de tercer nivel, según la práctica clínica habitual.

## MÉTODO

### Diseño del estudio

Estudio observacional, prospectivo, unicéntrico, con pacientes tratados por el equipo de la Unidad del Dolor del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

El estudio incluyó pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con OA de rodilla según diagnóstico clínico del American College of Rheumatology (ACR) (37) y radiológico según Kellgren y Lawrence (K&L) (46) en una o ambas rodillas, de más de 6 meses de evolución, con normocoagulación y sin contraindicaciones para el tratamiento con AH a juicio del investigador.

Se recogió la información facilitada por el paciente siguiendo la práctica clínica habitual: características socio-demográficas y clínicas. Se realizaron valoraciones pre y postratamiento de la intensidad del dolor en reposo, a la deambulación y al subir/bajar escaleras, la funcionalidad según la capacidad para subir y bajar escaleras, el tiempo

y la distancia que pueden caminar, rigidez matutina (sí o no), y las horas/calidad del descanso nocturno. En la visita postratamiento además se registró el grado de mejoría experimentada, duración de la misma y la satisfacción del investigador con el tratamiento. Se citó a los pacientes a los 6 y a los 12 meses postratamiento para valoración, con la indicación de adelantar las visitas si volvían a los niveles basales de dolor.

Como herramientas de medida se utilizaron:

– *Criterios de grado clínico*: el grado clínico se ha valorado con 5 ítems y se han tenido en cuenta todos los parámetros clínicos valorados y observados, que concretamos como:

- *Grado 1. Leve*. No dolor en reposo. Dolor leve con el movimiento, que le permite andar sin límite y subir y bajar escaleras.
- *Grado 2. Moderado*. No dolor en reposo. Dolor moderado con el movimiento, que le permite caminar más de 1 km, subir normal las escaleras y bajar con ayuda (pasamanos).
- *Grado 3. Intenso*. Dolor leve en reposo, aumenta con el movimiento. Le permite caminar de 500 a 1.000 metros. Puede subir y bajar escaleras pero ayudado con pasamanos y dificulta ocasionalmente el descanso nocturno
- *Grado 4. Severo*. Dolor de moderado a intenso en reposo, que aumenta con el movimiento, dificulta el descanso nocturno y le impide caminar menos de 500 metros. Puede subir escaleras con pasamanos pero no puede bajar.
- *Grado 5. Muy Severo*. Dolor muy intenso, tanto en reposo como en movimiento, que interfiere de forma muy importante el descanso nocturno y que le impide salir de casa. Incapaz de subir o bajar escaleras.

– *Intensidad del dolor*: la escala visual analógica (EVA) (0-10 cm) para la intensidad del dolor en reposo, con el movimiento y al subir y bajar escaleras.

– *Escaleras y deambulación*: para valorar la capacidad de subir o bajar escaleras y la deambulación se han utilizado los criterios de la Subescala de Función Global KSS (46) (Tabla II).

– *Descanso nocturno*: en la valoración del descanso nocturno se ha utilizado la escala de sueño de MOS (47), que se le proporciona al paciente y se traduce según la puntuación obtenida en normal, regular, malo, máxima interferencia.

Se trata de un instrumento de 12 ítems que explora el impacto sobre la estructura del sueño ocasionado por la enfermedad o por un tratamiento. Estudia cómo afecta un estímulo externo a la cantidad de sueño, despertares bruscos, ronquidos, somnolencia, sueño alterado, etc. Obtiene un índice global de interferencia del sueño que oscila entre 0 y 100. La puntuación 0 representa la nula interferencia sobre el sueño y el

TABLA II  
SUBESCALA FUNCIÓN GLOBAL KSS PARA ESCALERAS Y DEAMBULACIÓN

<i>Escaleras</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Deambulaci3n</i>	<i>Puntuaci3n</i>
Subir y bajar normal	50	Sin l3mite	50
Subir normal/bajar con pasamanos	40	> 1.000 m	40
Subir/bajar con pasamanos	30	500 m – 1.000 m	30
Subir con pasamanos/ incapaz de bajar	15	< 500 m	20
Incapaz de subir o bajar	0	No salir de casa	10
		Incapacitado	0

100 la m3xima interferencia posible. Cada atributo se puntúa independientemente, tambi3n de menor a mayor impacto en el mismo (a mayor puntuaci3n impacto m3s negativo), excepto para los atributos idoneidad y sueño 3ptimo, donde menos puntuaci3n significa peor calificaci3n, y la cantidad de sueño, que son las horas dormidas por d3a (Tabla III).

– *Grado de mejor3a*: en la valoraci3n de la mejor3a conseguida con el tratamiento, el investigador la realiza de acuerdo a las variaciones de todos estos par3metros antes y despu3s del citado tratamiento. De este modo, la mejor3a global se ha asignado de acuerdo a los siguientes porcentajes:

- Mejor3a entre el 100 y el 80 %: resultado muy bueno.
- Mejor3a entre el 80 y el 50 %: resultado bueno.
- Mejor3a entre el 50 y el 10 %: resultado discreto.
- Si no hay ninguna mejor3a o es inferior al 10 %: el resultado es nulo.

– *Tratamiento*: el tratamiento consisti3 en la administraci3n de una inyecci3n IA de AH de peso molecular medio (Adant One®, Tedec-Meiji Farma, S.A.). En el caso de pacientes con artrosis bilateral, se infiltraron ambas rodillas. Los pacientes con respuesta inicialmente positiva al tratamiento, pero que volvieron a los niveles basales de dolor, se les ofreci3 la posibilidad de una nueva inyecci3n.

El procedimiento se realiz3 en una de las salas de la Unidad del Dolor habilitadas para este tipo de tratamientos m3nimamente invasivos. Consisti3 en la preparaci3n del paciente con canalizaci3n de v3a i.v., desinfecci3n con lavado de la zona, preparaci3n de campo as3ptico y bot3n subcut3neo percut3neo con anest3sico local (lidoca3na 2 %). La administraci3n de AH se realiz3 mediante abordaje intrarticular lateral externo infrarrotuliano.

Durante el estudio se permiti3 el consumo de tratamiento analg3sico v3a oral (AINE y/o opioide d3bil)

si era preciso. Todos los pacientes hab3an firmado el consentimiento informado del procedimiento.

– *Aspectos 3ticos*: el proyecto fue autorizado por el Comit3 3tico de Investigaci3n de Arag3n y los pacientes dieron libremente su consentimiento previo para participar en el estudio. La confidencialidad de los datos se trat3 de acuerdo a las recomendaciones de la Ley Org3nica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protecci3n de Datos de Car3cter Personal.

– *An3lisis estad3stico*: para las variables cuantitativas se analiz3, en primer lugar, la normalidad de los datos empleando el test de Kolmogorov-Smirnoff. Como estad3sticos descriptivos se calcularon media y desviaci3n t3pica en las variables normales y mediana junto con recorrido intercuart3lico para los datos no normales. Para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes. Se realizaron test pre-post (Wilcoxon o t paired test) para medidas emparejadas en las variables cuantitativas (EVA en reposo, caminando, subiendo/bajando escaleras, tiempo caminando) y test pre-post para variables cualitativas (McNemar) en el par3metro horas/calidad del descanso nocturno. Se realiz3 un an3lisis multivariante de regresi3n log3stica de los factores que podfan influir en la respuesta, empleando como variable dependiente la respuesta cl3nica e incluyendo como variables independientes las variables con asociaci3n estad3stica con la respuesta cl3nica ( $p < 0,05$ ) en el an3lisis bivariado. La regresi3n se construy3 por el procedimiento de pasos sucesivos, incluyendo el control de los factores de confusi3n y de las colinealidades. El an3lisis de los datos se realiz3 con el programa SPSS V14 (SPSS INC, CHICAGO, IL).

## RESULTADOS

Entre marzo de 2013 y marzo de 2015 se incluyeron y se trataron con inyecci3n de AH un total de 52 rodillas perte-

**TABLA III**  
**CUESTIONARIO DEL SUEÑO MOS**

Cuestionario del Sueño MOS ( <i>Sleep Scale from the Medical Outcomes Study</i> )							
<b>1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo ha tardado habitualmente en dormirse?</b> (marque una opción):							
<input type="checkbox"/> 1 .....0-15 minutos							
<input type="checkbox"/> 2 .....16-30 minutos							
<input type="checkbox"/> 3 .....31-45 minutos							
<input type="checkbox"/> 4 .....46-60 minutos							
<input type="checkbox"/> 5 .....Más de 60 minutos							
<b>2. En promedio, ¿cuántas horas ha dormido cada noche durante las últimas 4 semanas?</b> Escriba el número de horas por noche <input type="text"/> <input type="text"/>							
<i>Durante las últimas semanas, ¿con qué frecuencia...?</i>		<i>Siempre</i>	<i>La mayoría de los días</i>	<i>Bastantes días</i>	<i>Algunos días</i>	<i>Pocos días</i>	<i>Nunca</i>
3	... ha sentido que su sueño no era tranquilo (sin parar de moverse, tenso, hablando, etc., mientras dormía)?	1	2	3	4	5	6
4	... ha dormido lo suficiente como para sentirse descansado al despertar por la mañana?	1	2	3	4	5	6
5	... se ha despertado con sensación de ahogo o con dolor de cabeza?	1	2	3	4	5	6
6	... se ha sentido somnoliento o adormilado durante el día?	1	2	3	4	5	6
7	... le ha costado conciliar el sueño?	1	2	3	4	5	6
8	... se ha despertado durante e sueño y le ha costado volverse a dormir?	1	2	3	4	5	6
9	... ha tenido dificultades para mantenerse despierto durante el día?	1	2	3	4	5	6
10	... ha roncado durante el sueño?	1	2	3	4	5	6
11	... ha echado siestas (de 5 minutos o más) durante el día?	1	2	3	4	5	6
12	... ha dormido el tiempo necesario para Vd.?	1	2	3	4	5	6

NOTA: Transcribir en hoja de seguimiento las respuestas correspondientes a las respuestas a cada ítem.

cientos a 29 pacientes con OA en distintos grados de evolución. En 23 pacientes se trataron las dos rodillas (total: 46) y una rodilla en los 6 restantes. La edad media fue de 72,6 (rango 46 a 89 años), el 85 % mayor de 60 años, y el peso medio de 79,8 kg. Del total de los pacientes, 23 (79,3 %)

fueron mujeres. En el 92,3 % se trataba de articulaciones artrósicas con más de 12 meses de evolución y una sintomatología importante, con grado clínico 4-5 en el 61 % de las rodillas tratadas (n = 32) y grado radiológico III-IV en el 67,7 % (n = 35), por lo que un 55,8 % de los casos fueron

calificados como severos por los investigadores. La Tabla IV resume las características sociodemográficas y clínicas.

Se realizaron valoraciones pre y postratamiento. Previo al comienzo del estudio, los pacientes presentaban un dolor en reposo leve-moderado (media 3,3), pero no así el dolor a la deambulación y en escaleras, que era moderado-severo (media 7,7 y 8,6 respectivamente). Además, el 86,5 % de las rodillas presentaba rigidez matutina y el tiempo caminado libre de dolor era limitado (mediana 5 minutos, con un recorrido intercuartílico de 3 a 15 minutos). La calidad del sueño se calificó como mala debido a la sintomatología en el 48,1 % de los pacientes (Tabla V).

La valoración postratamiento mostró cambios importantes en todos los parámetros respecto a la situación inicial, con mejoría significativa en las medidas de dolor y de funcionalidad considerados (Tablas V y VI). El tiempo caminando se incrementó en más del 100 %, y el 67,3% de los pacientes definieron su calidad de sueño como normal,

**TABLA IV**  
CARACTERÍSTICAS BASEALES DE LOS PACIENTES

<i>Características sociodemográficas (n = 29 pacientes)</i>	
Edad (años), media (DE)	73,0 (11,9)
Sexo, n (%)	
Hombre	6 (20,7)
Mujer	23 (79,3)
Peso (kg), media (DE)	79,8 (15,7)
<i>Características clínicas (n = 52 rodillas)</i>	
<i>Grado radiológico (Kellgren &amp; Lawrence) n (%)</i>	
II	17 (32,7)
III	12 (23,1)
IV	23 (44,2)
<i>Grado clínico n (%)</i>	
1	1 (1,9)
2	6 (11,5)
3	13 (25,0)
4	24 (46,2)
5	8 (15,4)
<i>Diagnóstico n (%)</i>	
Leve	6 (11,5)
Moderado	17 (32,6)
Severo	29 (55,8)
<i>Tiempo de evolución</i>	
6-12 meses	4 (7,7)
> 12 meses	48 (92,3)

frente al 38,5 % inicial. La mejoría fue valorada por el investigador como buena o muy buena en el 73,1 % de los casos (n = 38) (Tabla VII).

Cuando se compararon los valores de las escalas EVA (media ± DE) y tiempo caminando (minutos) entre los pacientes con grado II-III-IV, no se encontraron diferencias en la respuesta entre los tres grupos en las variables de dolor en reposo (p = 0,313) y de tiempo caminando (p = 0,207); en el caso de las variables del dolor en la deambulación y escaleras, los pacientes con grado IV tuvieron menor reducción en la EVA que los otros 2 grupos (p = 0,008 y p = 0,024, respectivamente) (Tabla VIII). De forma similar, cuando se analiza la respuesta en función del grado clínico, los pacientes con grado leve-moderado tienen también mejor respuesta que los pacientes con grado severo.

Para verificar las variables asociadas a buena respuesta clínica al tratamiento, se hizo un análisis multivariante mediante regresión logística que incluyó como variables independientes: grado radiológico (IV *versus* los demás), grado clínico (4 + 5 *versus* 2 + 3), diagnóstico clínico (severo *versus* moderados y leves), EAV inicial caminando y subiendo escaleras y tiempo libre de dolor caminando al inicio, que fueron aquellas variables que habían demostrado asociación estadística con la respuesta clínica en el análisis bivariado (valores de p ≤ 0,1). La regresión se construyó por el procedimiento de pasos sucesivos, incluyendo el control de los factores de confusión y de las colinealidades. El análisis indica que el fracaso del tratamiento se asocia fundamentalmente con un diagnóstico clínico severo, con una OR = 9,90 (IC 95 % = 1,15 -83,33; p = 0,037).

En un segundo análisis de regresión logística para relacionar variables clínicas con riesgo de reinyección, realizado sólo en el conjunto de pacientes donde hubo buena respuesta inicial, se incluyeron dos variables grado radiológico (IV *versus* los demás) y tiempo de respuesta (6 meses o menos *contra* más de 6 meses). Ambas variables demostraron en la regresión ser factores de riesgos independientes de la reinyección: la duración de la respuesta de 6 meses o menor tiene una OR = 34,48 (IC 95 % = 3,56 -333,33); p = 0,002) y un grado K&L de IV tiene OR = 11,00 (IC 95 % = 1,14 - 100,01; p = 0,038).

Un total de 6 pacientes, con afectación bilateral (n = 12) fueron retirados del estudio por falta de eficacia y fueron derivados al Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. En estos casos, el diagnóstico clínico era severo en un 91,7 % y el 75,0 % presentaba lesiones radiográficas compatibles con grado IV de K&L.

Al final del estudio, el efecto del tratamiento continuaba en el 42,3 % de los casos, mientras que el 34,6 % recibieron una segunda inyección, siendo el tiempo medio hasta la reinyección 7,2 meses.

En cuanto a la seguridad, no se registraron acontecimientos adversos relacionados, confirmando el excelente perfil de seguridad del tratamiento.

TABLA V  
EVOLUCIÓN CLÍNICA

		Pretratamiento	Postratamiento	Cambio (%)	P
<i>Dolor en la EAV, media (DE)</i>	<i>Reposo</i>	3,2 (2,5)	1,2 (2,2)	-51,6 (52,5)	< 0,001*
	<i>Deambulación</i>	7,7 (1,5)	3,8 (2,9)	-54,2 (32,3)	< 0,001*
	<i>Escaleras</i>	8,6 (1,3)	5,3 (2,8)	-40,6 (28,2)	< 0,001*
<i>Tiempo caminando (minutos)</i>		5 (3-15)	25 (14-45)	100 (50-337)	< 0,001*
<i>Rigidez matutina (presente)</i>		45 (86,5 %)	24 (46,2 %)		< 0,001**
<i>Calidad del sueño</i>	<i>Normal</i>	20 (38,5)	35 (67,3)		
	<i>Regular</i>	7 (13,5)	9 (17,3)		
	<i>Mala</i>	25 (48,1)	8 (15,4)		< 0,001**

\*Wilcoxon / t paired test. \*\*Mc Nemar.

TABLA VI  
CAMBIOS EN LA FUNCIONALIDAD PRE Y POSTRATAMIENTO: SUBIR/BAJAR ESCALERAS Y DISTANCIA RECORRIDA (n = 52)

	<i>Subir/bajar escaleras</i>			<i>Distancia recorrida</i>	
	<i>Pretratamiento (%)</i>	<i>Postratamiento (%)</i>		<i>Pretratamiento (%)</i>	<i>Postratamiento (%)</i>
Subir y bajar normal	0 (0)	1 (1,9)	Sin límite	0 (0)	10 (19,2)
Subir normal/bajar con pasamanos	0 (0)	15 (28,8)	> 1.000 m	3 (5,7)	8 (15,4)
Subir/bajar con pasamanos	3 (5,8)	14 (26,9)	500 m-1.000 m	7 (13,5)	8 (15,4)
Subir con pasamanos/ incapaz de bajar	13 (25,0)	10 (19,2)	< 500 m	13 (25,0)	14 (26,9)
Incapaz de subir o bajar	36 (69,2)	12 (23,1)	No salir de casa	29 (55,8)	12 (23,1)
			Incapacitado	0 (0)	0 (0)

TABLA VII  
VALORACIÓN DE LA MEJORÍA POR EL INVESTIGADOR Y DURACIÓN DE LA MISMA

<i>Mejoría</i>	<i>n (%)</i>	<i>Duración (meses)</i>					<i>Reinyección</i>
		<i>No mejora</i>	<i>&lt; 6 m</i>	<i>6 m</i>	<i>&gt; 6 m</i>	<i>12 m</i>	
Nula	10 (19,2)	10	-	-	-	-	0 (0,0)
Discreta (< 50 %)	4 (7,7)	-	3	1	-	-	2 (50,0)
Buena (≥ 50 ≤ 80 %)	18 (34,6)	-	-	7	11	-	9 (50,0)
Muy buena (≥ 80 %)	20 (38,5)	-	2	3	14	1	7 (35,0)
Total	52 (100)	10 (19,2)	5 (9,6)	11 (21,1)	25 (48,1)	1 (1,9)	18 (34,6)

**TABLA VIII**  
**RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA EVA Y TIEMPO CAMINANDO EN FUNCIÓN DEL GRADO**  
**RADIOLÓGICO, EXPRESADO COMO % DE CAMBIO**

	<i>Grado II n = 17</i>	<i>Grado III n = 12</i>	<i>Grado IV n = 23</i>	<i>p*</i>
Dolor				
Reposo	-48,7 (47,9)	-66,7 (49,2)	-45,9 (57,9)	0,313
Deambulaci3n	-64,0 (30,0)	-68,9 (27,9)	-39,3 (30,8)	0,008
Escaleras	-52,6 (26,5)	-50,05 (24,96)	-26,89 (25,8)	0,024
Tiempo caminando	432 (935,0)	252,78 (139,4)	202 (217,0)	0,207

\*Wilcoxon.

## DISCUSI3N

Las Unidades del Dolor tratan de dar una soluci3n eficaz a los pacientes con dolor, tanto agudo como cr3nico, de diferentes tipos, 3rdenes y etiolog3as. Se trata generalmente de condiciones que conducen a situaciones invalidantes, con un deterioro considerable de la calidad de vida de los pacientes que los sufren. En un estudio reciente realizado en estas unidades (48), la OA era la principal causa de dolor cr3nico en el 50,5 % de los casos, y la OA de rodilla afectaba al 22,4 % de los pacientes. El tratamiento multidisciplinar del dolor es beneficioso no s3lo para el paciente sino para la sociedad, y son ya muchos los estudios, sobre coste/efectividad, en los que se demuestra que el tratamiento especializado supone un ahorro econ3mico muy importante y digno de tener en cuenta (49).

Est3 com3nmente aceptado que el tratamiento de la OA debe ser multifactorial, combinando los tratamientos no farmacol3gicos y farmacol3gicos. Los pacientes artr3sicos en los que han fracasado otras opciones terap3uticas acuden a nuestra Unidad derivados de otras especialidades, y se les valora como candidatos a las infiltraciones IA con AH. Es un tratamiento m3nimamente invasivo, que se realiza de forma ambulatoria y que, de acuerdo con nuestra experiencia, proporciona a los pacientes alivio del dolor y mejor3a de la funcionalidad durante un tiempo prolongado. El n3mero de infiltraciones a realizar es variable y, aunque en muchos casos se realizan entre 3 y 5 inyecciones, no siempre es posible por las caracter3sticas del paciente, tipo de vida, condicionamientos familiares, etc., y se opta por una 3nica administraci3n con la posibilidad de infiltraciones de recuerdo. Para estudiar los efectos de una 3nica inyecci3n de AH hemos analizado los pacientes afectados de OA de rodilla con diferentes grados de evoluci3n sometidos a este tratamiento en las condiciones habituales de nuestra pr3ctica cl3nica. En su mayor3a presentaban afectaci3n bilateral y una sintomatolog3a importante, con grado cl3nico 4-5 en el 61 % de las rodillas tratadas y grado radiol3gico III-IV en el 67,7 %, por lo que el estado del 55,8 % de los casos se con-

sider3 severo. Estos pacientes presentaban un significativo dolor a la movilidad con limitaci3n importante de la funcionalidad que afectaba significativamente su calidad de vida.

La administraci3n de una 3nica inyecci3n de 4,9 ml de AH consigui3 una mejor3a significativa en todos los par3metros de dolor y funcionalidad considerados. Adem3s, el tiempo caminando se increment3 en m3s del 100 %, y el 67,3 % de los pacientes relat3 una buena calidad del descanso nocturno frente al 38,5 % inicial. En consecuencia, el investigador valor3 la eficacia del tratamiento como buena o muy buena en el 73,1 % de las rodillas tratadas.

Cuando se analizaron los resultados en funci3n del grado radiol3gico, se observ3 que, en algunos de los par3metros estudiados, los pacientes con OA grado IV presentaban peor respuesta que aquellos con grado II-III. De forma similar, cuando se analiza la respuesta en funci3n del grado cl3nico, los pacientes con grado leve-moderado tienen una respuesta m3s significativa que los pacientes de grado severo. Los 6 pacientes que fueron retirados del estudio y derivados a Cirug3a Ortop3dica por falta de respuesta presentaban afectaci3n bilateral y artrosis severa, tanto desde el punto de vista cl3nico como radiol3gico.

Dentro de los pacientes respondedores, podemos identificar 2 grupos: los que necesitaron una segunda inyecci3n (n = 10, 18 rodillas), con tiempo medio hasta la reinyecci3n de 7,2 meses (rango de 5,1 a 13,3 meses), y los que al final del estudio segu3an manteniendo la mejor3a: un 95,8 % de las rodillas tratadas llegaron a los 6 meses y en el 83,3 % la mejor3a dur3 m3s de seis meses.

Nuestro estudio confirma los resultados de otros trabajos que demuestran que las inyecciones IA con AH son eficaces para conseguir una reducci3n del dolor y mejor3a de la funci3n durante un tiempo prolongado en los pacientes con artrosis de rodilla. La seguridad del tratamiento ha sido excelente y podemos afirmar que las infiltraciones de AH son seguras y no suponen un riesgo para los pacientes, en l3nea con la opini3n general y a diferencia del metan3lisis de Rutjes y cols. (50), cuyos resultados han sido cuestionados por otros investigadores y sociedades cient3ficas (51,52).



La ausencia de un grupo control es una limitación del estudio. Hay que tener en cuenta que diversas revisiones sistemáticas y metanálisis han puesto ya de manifiesto la eficacia del AH frente al placebo (53-55) y frente a otras formas intrarticulares de intervención, como los corticoides (54), o bien han comparado ambos tratamientos tanto a corto (56-62) como a largo plazo (63). Además, un reciente metanálisis en red (64) que analiza las diferentes opciones terapéuticas en comparación con placebo para el tratamiento de la OA de rodilla, concluye que los tratamientos IA son más eficaces que los orales, y que el AH es el tratamiento más eficaz en comparación con el placebo oral; además, los abandonos por acontecimientos adversos son más frecuentes con tratamientos orales (paracetamol, AINE, celecoxib) que con los IA. Conocidos estos datos, el objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la duración de los efectos de una única inyección con AH en una serie de casos consecutivos llegados a la Unidad, muchos de ellos con afectación severa, así como la seguridad del tratamiento. Otra posible limitación a tener en cuenta ha sido la duración del seguimiento de los pacientes, especialmente aquellos que han recibido una segunda inyección, ya que se ha comprobado que la administración repetida de AH tiene un efecto acumulativo (“carry over”) que prolonga en el tiempo la duración de la mejoría (65).

Los resultados de este trabajo confirman la eficacia del tratamiento en los pacientes con OA, tanto leve como moderada, con resultados que se mantienen entre 6 y 12 meses. Aquellos con artrosis severa tienen una respuesta más variable, que puede ser atribuible a una situación basal más deteriorada. Nuestros resultados son coincidentes con los de un metanálisis en red publicado después de terminar nuestro trabajo (66), que concluye recomendando el AH como un tratamiento eficaz para la OA de rodilla y define los pacientes con grado K&L II-III y mayores de 60 años como aquellos que pueden obtener los mejores resultados con este tratamiento. Por lo tanto, consideramos de interés que la comunidad científica en sus distintas especialidades continúe profundizando en el estudio de las características de los pacientes artrósicos que pueden beneficiarse en mayor medida de esa intervención, de forma que puedan establecerse de forma consensuada criterios que permitan identificarlos de forma prospectiva.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1270-85. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009.
- Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage* 2013 Jan;21(1):10-5. DOI: 10.1016/j.joca.2012.09.012.
- Vincent KR, Conrad BP, Fregly BJ, Vincent HK. The pathophysiology of osteoarthritis: a mechanical perspective on the knee joint. *PMR* 2012;4(5 Suppl):S3-9. DOI: 10.1016/j.pmrj.2012.01.020.
- Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010;26:371-86. DOI: 10.1016/j.cger.2010.03.002.
- Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
- Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, Westhovens R. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: What is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatol* 1996;35:813-8.
- Erb A, Brenner H, Gunther KP, Sturmer T. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:105-9. DOI: 10.1136/ard.59.2.105.
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18-24. DOI: 10.7326/0003-4819-109-1-18.
- Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:42-50. DOI: 10.1016/0049-0172(90)90046-1.
- Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2000;133:321-8. DOI: 10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00007.
- McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1996;125:353-9. DOI: 10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00001.
- McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996;39:648-56.
- McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham study. *Am J Med* 1999;106:151-7. DOI: 10.1016/S0002-9343(98)00413-6.
- Manninen P, Riihimaki H, Heliovaara M, Makela P. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:595-7.
- Manninen P, Heliovaara M, Riihimaki H, Suoma-Iainen O. Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:25-32. DOI: 10.5271/sjweh.643.
- Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001;286:188-95. DOI: 10.1001/jama.286.2.188.
- Samanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 1993;32:366-70.
- Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940-3. DOI: 10.1136/bmj.312.7036.940.

19. Fernández-López JC, Laffon A, Blanco FJ, Carmona L, Aretxabala I, Ballina J, et al. 2008. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008;26(2):324-32.
20. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987;30:914-8.
21. Voudoris C, Andiranakos A, Trontzas P, et al. Point prevalence of symptomatic knee osteoarthritis (OA) in urban, suburban and rural Greek communities. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl. 1):67.
22. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:819-28.
23. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(1):26-35. DOI: 10.1002/art.23176.
24. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):646-56. 4) (Sun BH, Wu CW, Kalunian KC. New developments in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007 Feb;33(1):135-48).
25. Quintana JM, Arostegui I, Escobar A, Azkarate J, Goenaga JJ, Lafuente I. Prevalence of knee and hip osteoarthritis and the appropriateness of joint replacement in an older population. *Arch Intern Med* 2008;14:1576-84. DOI: 10.1001/archinte.168.14.1576.
26. Quintana JM, Escobar A, Arostegui I, Bilbao A, Armendariz P, Lafuente I, et al. Prevalence of symptoms of knee or hip joints in older adults from the general population. *Aging Clinical & Experimental Research* 2008;20(4):329-36.
27. Snibbe JC, Gambardella RA. Treatment options for osteoarthritis. *Orthopedics* 2005;28(2 Suppl):s215-20.
28. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: Treatment of osteoarthritis of the knee: Evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21(9):577-9. DOI: 10.5435/00124635-201309020-00009.
29. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012;64(4):465-74.
30. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013.
31. Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med* 2006;73(10):897-8, 901-4, 906-11.
32. Colen S, van den Bekerom MP, Bellemans J, Mulier M. Comparison of intra-articular injections of hyaluronic acid and corticosteroid in the treatment of osteoarthritis of the hip in comparison with intra-articular injections of bupivacaine. Design of a prospective, randomized, controlled study with blinding of the patients and outcome assessors. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:264. DOI: 10.1186/1471-2474-11-264.
33. Balazs EA, Delinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993;39:3-9.
34. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):465-74.
35. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013.
36. Yu CJ, Ko CJ, Hsieh CH, et al. Proteomic analysis of osteoarthritic chondrocyte reveals the hyaluronic acid-regulated proteins involved in chondroprotective effect under oxidative stress. *J Proteomics* 2014;99:40-53. DOI: 10.1016/j.jprot.2014.01.016.
37. Peng H, Zhou JL, Liu SQ, Hu QJ, Ming JH, Qiu B. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro. *Inflamm Res* 2010; 59(7):519-30. DOI: 10.1007/s00011-010-0156-x.
38. Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res* 2007;465:241-8.
39. Greenberg DD, Stoker A, Kane S, Cockrell M, Cook JL. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(8):814-22. DOI: 10.1016/j.joca.2006.02.006.
40. Karna E, Milyk W, Pałka JA, Jarzabek K, Wołczyński S. Hyaluronic acid counteracts interleukin-1-induced inhibition of collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Pharmacol Res* 2006;54(4):275-81.
41. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:10-3.
42. Prieto JG, Pulido MM, Zapico J, Molina AJ, Gimeno M, Coronel P, et al. Comparative study of hyaluronic derivatives: rheological behaviour, mechanical and chemical degradation. *Int J Biol Macromol* 2005;35(1-2):63-9.
43. Sánchez-Lázaro J, Díaz-Gallego L. The clinical impact of physical-chemical characteristics of different hyaluronic acids as a treatment for osteoarthritis. *Int J Biol Macromol* 2006;38(3-5):300-1.
44. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, et al. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
45. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-501. DOI: 10.1136/ard.16.4.494.
46. Insall JN, Lawrence DD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society Clinical Rating System. *Clin Orthop Relat Res* 1989;248:13-4.
47. Hays RD, Martin SA, Sesti AM, Spritzer KL. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med* 2005;6:41-4. DOI: 10.1016/j.sleep.2004.07.006.
48. Rodrigo Royo MD, Ribera Canudas MV, Ledesma Martín-Pintado F, Zubillaga Marbán E. Razones clínicas de elección de hidromorfona OROS® para el tratamiento de pacientes con dolor crónico no oncológico: Estudio HIDOCO. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19(3):125-33.
49. Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain* 1992; 49(2):221-30. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90145-2.

50. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(3):180-91. DOI: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473.
51. McAlindon TE, Bannuru RR. Osteoarthritis: Is viscosupplementation really so unsafe for knee OA? *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(11):635-6. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.152.
52. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014 Dec;44(3):253-63. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
53. Miller LE, Block JE. US-Approved Intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *CLin Med Insights. Arthritis Musculoskeletal Disorders* 2013 Sept 1;6:57-63. DOI: 10.4137/CMAMD.S12743.
54. 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.
55. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(6):611-9. DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
56. Frizziero L, Pasquali Ronchetti I. Intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: an arthroscopic and clinical comparison between hyaluronic acid (500-730 kDa) and methylprednisolone acetate. *J Orthop Traumatol* 2002;3:89-96. DOI: 10.1007/s101950200034.
57. Tascioglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:112-7. DOI: 10.1007/s10067-002-0690-1.
58. Leopold SS, Redd BB, Warne WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(7):1197-203.
59. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31: 333-43.
60. Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, Shinozaki T, Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J Orthop Sci* 2010;15(1):51-6. DOI: 10.1007/s00776-009-1421-0.
61. Skwara A, Ponelis R, Tibesku CO, Rosenbaum D, Fuchs-Winkelmann S. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee--hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, double-blind, monocentric study. *Eur J Med Res* 2009;14(4):157-64.
62. Leighton R, Akermark C, Therrien R, Richardson JB, Andersson M, Todman M, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22(1):17-25. DOI: 10.1016/j.joca.2013.10.009.
63. Trueba Davalillo CA, Trueba Vasavilbaso C, Navarrete Álvarez JM, Coronel Granada P, García Jiménez OA, Gimeno del Sol M, et al. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2015;7:9-18.
64. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(1):46-54.
65. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomized placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: The AMELIA project. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11):1957-629. DOI: 10.1136/ard.2011.152017.
66. Trojan TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Sauberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sports Med* 2016;50(2):84-92.