



Infiltraciones de esteroides y ácido hialurónico en la artrosis

Infiltrations of steroids and hyaluronic acid in osteoarthritis

F. Francisco Hernández

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, España

ABSTRACT

Intra-articular steroids (IA CS) are frequently used for the treatment of pain in patients with osteoarthritis (OA) of both the knee and the hip, especially in the early stages, with a rapid onset of action providing short-term pain relief (1-6 weeks). IA CS do not clinically or significantly improve joint function of the knees or hips (stiffness, distance walked, or joint mobility) or quality of life. The efficacy of IA CS in hand OA is less evident. The risk of early adverse effects with the use of IA corticosteroids is very low. However, IA CS appear to have time- and dose-dependent side effects on articular cartilage. The infection rate after hip replacement does not increase with intra-articular injections, as long as there is enough time between the injection and the replacement (at least 3-6 months).

In patients with knee OA, intra-articular hyaluronic acid (IA HA) has been shown to be effective in controlling pain in the medium term (5-13 weeks) that can be maintained until the long term (26 weeks) with less obvious functional results. The efficacy of HA in pain control and functionality in patients with hip and hand OA is less evident. The side effects of HA are local, generally mild and transitory. It is not well established if they are more frequent with HA of high molecular weight, HA of avian origin or repeated injections.

Image-guided injections, particularly with ultrasound, can improve the reliability of the CS or HA injection location, especially in the hip.

Key words: Osteoarthritis, intraarticular injections, steroids, corticosteroid, glucocorticoids, hyaluronic acid, viscosupplementation.

RESUMEN

Los esteroides intrarticulares (CS IA) se utilizan con frecuencia para el tratamiento del dolor de los pacientes con artrosis (OA) (tanto de rodilla como cadera), sobre todo en fases tempranas, con un comienzo de acción rápido proporcionando una mejoría a corto plazo (1-6 semanas). Los CS IA no mejoran clínica ni significativamente la función articular de rodillas o caderas (rigidez, distancia caminada ni movilidad articular) ni la calidad de vida. La eficacia de los CS IA en la OA de manos es menos evidente. El riesgo de efectos adversos precoces con el uso de CS IA es muy bajo. Sin embargo, los CS IA parece que producen efectos secundarios sobre el cartilago articular dependientes del tiempo y dosis. La tasa de infección después de una artroplastia de cadera no aumenta con las infiltraciones intrarticulares, siempre que pase suficiente tiempo entre la infiltración y la artroplastia (al menos 3-6 meses).

En pacientes con OA de rodilla, el ácido hialurónico intrarticular (AH IA) se ha mostrado eficaz en el control del dolor a medio plazo (5-13 semanas) que se puede mantener a largo plazo (26 semanas) con resultados funcionales menos evidentes. La eficacia del AH en el control del dolor y la funcionalidad en los pacientes con OA de cadera y manos es menos evidente. Los efectos secundarios del AH son locales, generalmente leves y transitorios. No está bien establecido si son más frecuentes con AH de alto peso molecular, AH de origen aviar o con repetidas inyecciones.

Las infiltraciones guiadas por imagen, en particular con ecografía, pueden mejorar la fiabilidad de la ubicación de la infiltración de CS o AH, sobre todo en cadera.

Palabras clave: Artrosis, osteoartritis, infiltraciones intrarticulares, inyecciones intrarticulares, esteroides, corticosteroides, corticoides, glucocorticoides, ácido hialurónico, viscosuplementación.

INTRODUCCIÓN

La artrosis (OA) es una enfermedad compleja de “toda la articulación”, en la que además del proceso degenerativo se producen fenómenos inflamatorios. El dolor es el síntoma característico de la OA, pero aún no se conoce bien hasta qué punto la patología estructural en la OA contribuye a la experiencia del dolor.

Los tratamientos intrarticulares se recomiendan para los pacientes con intolerancia, efectos adversos, contraindicación o ineficacia de los tratamientos farmacológicos orales y medidas no farmacológicas realizadas adecuadamente; en particular, pacientes ancianos, frágiles o con comorbilidades (cardiovasculares, renales o gastrointestinales) [1]. También puede ser un tratamiento adyuvante junto con las medidas generales y el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con contraindicaciones para una artroplastia o que no deseen operarse.

Sin embargo, la eficacia de las terapias IA de diversos fármacos activos sigue siendo controvertida entre las organizaciones debido a importantes diferencias en la interpretación de la evidencia. De hecho, las recomendaciones generalmente se basan en los resultados de revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA). Estas revisiones a menudo no son concluyentes con respecto a los beneficios de estos tratamientos y están limitadas por la heterogeneidad y la calidad de los estudios incluidos. Además, se han planteado preocupaciones sobre el perfil de riesgo/beneficio de los fármacos IA.

En esta revisión no sistemática de la literatura con mayor nivel de evidencia (revisiones sistemáticas y metanálisis y, si no se disponía, ensayos clínicos aleatorizados o estudios prospectivos) de la última década, centrada en el tratamiento intrarticular con esteroides (CS) y ácido hialurónico (AH), se resumen los avances en la eficacia y seguridad de estas terapias en el tratamiento de la OA de rodillas, caderas y manos, como las formas más frecuentes de artrosis periférica. Se consultaron las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane Library. Se realizó una revisión crítica de la literatura y evaluación de la calidad de la evidencia.

A la hora de la interpretación de los resultados clínicos es importante tener en cuenta el **tamaño del efecto** o grado en que un tratamiento afecta el resultado de interés; es más importante que el valor “*p*”, porque comunica cómo de efectivo es el tratamiento. Una herramienta que se puede utilizar para comprender la relevancia clínica de las diferencias informadas es la diferencia mínima importante (DMI), también conocida como la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI). La DMI se definió originalmente como la diferencia más pequeña en una puntuación que los pacientes perciben como beneficiosa, e intenta capturar tanto la magnitud de la mejora como el valor que los pacientes le dan a esa mejora.

Al considerar la evidencia a favor o en contra de una terapia intrarticular, es importante comprender que las infiltraciones intrarticulares (IIA) provocan un **fuerte efecto placebo** [2], especialmente en los parámetros autoinformados (como el dolor y la rigidez) [3]. El fuerte efecto placebo de las IIA podría explicar la dificultad para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento en los ensayos clínicos, especialmente cuando la

diferencia entre los grupos es pequeña. El metanálisis de **Saltzman y cols.** (2017) mostró el efecto placebo de una solución salina intrarticular en las puntuaciones de dolor en la escala analógica visual (EVA) y las puntuaciones totales del *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) en los pacientes con OA de rodilla, revelando diferencias clínicas (DMCI) y estadísticamente significativas a los 6 meses tanto para la EVA como para la puntuación del WOMAC [4].

ESTEROIDES INTRARTICULARES (CS IA)

Los CS IA se comenzaron a utilizar como tratamiento en la OA y otras enfermedades reumatológicas en 1951 y han sido el pilar del tratamiento durante décadas.

Mecanismo de acción de los CS

El mecanismo de acción de los CS es complejo y tiene efectos locales definitivos y posibles efectos sistémicos. Los CS IA actúan directamente sobre los receptores de los esteroides nucleares, interrumpiendo la cascada inflamatoria. Reducen la permeabilidad vascular, inhiben la secreción de mediadores inflamatorios como citocinas, prostaglandinas y leucotrienos, inhiben la producción de superóxido de neutrófilos y metaloproteinasas y regulan negativamente la función inmunitaria [5,6].

Preparados de corticoides

Los CS IA disponibles pueden ser cristalinos (particulados, no solubles, depot) y no cristalinos (no particulados, solubles). Los CS particulados aprobados para uso intrarticular (IA) son el acetato de metilprednisolona, acetato y hexacetónido de triamcinolona y acetato y fosfato sódico de betametasona y el CS no particulado dexametasona.

Los **CS particulados** (no solubles en agua) como la metilprednisolona, acetato de betametasona y triamcinolona tienen un efecto depot, con una mayor duración de la acción debido a su capacidad de permanecer en el líquido sinovial y mantener una liberación continua del fármaco activo durante más largos periodos de tiempo. Los CS no particulados son solubles en agua, el tamaño de las partículas es más pequeñas y sus cristales no se agregan en la articulación produciendo una duración de acción más corta y rápido aclaramiento articular.

Son pocas las comunicaciones de la superioridad en términos de eficacia de un producto específico. Recientemente, se dispone de alguna evidencia de la acción prolongada del hexacetónido de triamcinolona comparado con el acetónido de triamcinolona con más del doble de tiempo medio de residencia en la articulación (2,5 días vs. 6,0 días) [7].

Eficacia de los CS IA en OA de rodilla

En la evaluación de la eficacia de los CS IA en la OA de rodilla cabe destacar tres revisiones sistemáticas y metanálisis.

En la revisión sistemática y metanálisis de **Saltychev y cols.** (2020) [8] se estudió la magnitud y la duración del efecto del tratamiento de los CS IA sobre el dolor en comparación con el placebo, el efecto del tratamiento por tipo de corticoide y describir los efectos adversos. Se identificaron 8 ECA (1073 pacientes) con seguimientos de 1 a 26 semanas. El riesgo de sesgo sistemático se consideró bajo en cinco y alto en tres estudios. Los CS IA tuvieron un efecto leve a moderado sobre la intensidad del dolor en pacientes con OA de rodilla: la diferencia de medias estandarizada (DME) fue de -0,58 (IC 95 % -0,88 a -0,27) que se reduce a -0,41 (IC 95 % -0,62 a -0,19) cuando se analizaron los estudios con bajo riesgo de sesgos, persistiendo la heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 40\%$). Este efecto puede durar hasta tres meses después de la infiltración de CS. Los tamaños del efecto de diferentes CS variaron desde un efecto muy grande con betametasona hasta efectos estadísticamente insignificantes con dosis bajas de triamcinolona. El riesgo de efectos adversos en comparación con placebo fue bajo.

En 2015, **Jüni y cols.** (Cochrane Musculoskeletal Group) [6] realizaron una actualización de una revisión sistemática y metanálisis del 2006, incluyendo un total de 27 ensayos clínicos (1767 pacientes) para evaluar el dolor, la calidad de vida, la función y la seguridad de los CS IA comparado con control IA, activo o placebo. Observaron que los CS IA podían producir una mejoría moderada del dolor (EVA) a las 1-2 semanas (DME -0,48, IC 95 % -0,70 a -0,27) que disminuye con el tiempo y desaparece a las 26 semanas y pequeña en la función física (VOMAC) a las 4-6 semanas (DME -0,36, IC 95 % -0,63 a -0,09) que desaparece a las 13 semanas. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja y los resultados globales no concluyentes. Los efectos adversos fueron comparables al grupo placebo (13 vs. 15 %), aunque se carecía de información fiable y precisa y se comunicaron en pocos ensayos clínicos. Se encontró poca o ninguna evidencia cuando se estratificaron en función de la dosis de CS, guía ecográfica, anestésico local, preparado cristalino, tipo de intervención control o fuente de financiación e independencia o no de la industria.

Eficacia de los CS IA en OA de cadera

Cabe destacar dos revisiones sistemáticas.

La revisión sistemática y metanálisis de **Zhong y cols.** (2020) [9] se realizó para estudiar la eficacia de los CS IA administrados bajo control de imagen y discutir la duración y los factores predictivos. Se identificaron 12 estudios (1504 pacientes): cinco ECA y un estudio observacional, todos con buen nivel de evidencia, y los restantes con mal nivel. Observaron que los CS IA reducen el dolor a corto plazo (desde 1-2 semanas, DME -1,58 [IC 95 % -3,42, 0,26] y hasta la 12 semana DME -1,77 [IC 95 % -2,94, -0,61]). Los CS IA parecen ser bien tolerados por la mayoría de los pacientes. Los potenciales predictores de eficacia de los CS todavía no están claros y necesitan confirmaciones futuras.

En la revisión sistemática de **McCabe y cols.** (2016) [10] se valoró la eficacia de los CS IA en el dolor de la OA de cadera administrados bajo control de imagen.

Se identificaron cinco ECA ($n = 346$). Observaron que los CS IA podían ser eficaces en la reducción del dolor durante 3-4 semanas y mejoraban la función a corto plazo (hasta tres semanas) comparado con el grupo control, con buena tolerancia, aunque la calidad de la evidencia fue relativamente mala.

Contraindicaciones de los CS IA

Las principales contraindicaciones basadas en la mejor evidencia incluyen infecciones cutáneas o de partes blandas activas, sospecha de artritis séptica u osteomielitis, enfermedad febril o bacteriemia sistémica, coagulopatía no controlada, tratamiento anticoagulante, diabetes mellitus no controlada y heridas cutáneas en la zona de punción [11,12]. El tratamiento anticoagulante no es, en general, una contraindicación absoluta para los CS IA. No mencionaban como contraindicación las alteraciones estructurales articulares o la fractura intrarticular.

Efectos secundarios de los CS IA

Los CS IA tiene efectos adversos locales y sistémicos.

Los principales **efectos adversos locales** son la atrofia grasa (ocurre 1-4 meses tras la inyección y se relaciona con una colocación inadecuada, corticoides menos solubles e infiltración superficial) y/o hipopigmentación cutánea en el lugar de la IA, dolor posinfiltración (parece relacionado con la naturaleza cristalina del CS que desencadena una artritis inducida por cristales, generalmente autolimitada, en las primeras 24-36 horas) y la infección (con una asepsia adecuada es poco frecuente 0,01-0,03 % y en algunos artículos se citan cifras de 1 en 3000 a 1 en 50.000 [13]). En raras ocasiones se ha comunicado necrosis avascular, sobre todo en cadera, o hematomos.

Los **efectos secundarios sistémicos** incluyen hiperglucemia (durante unos 2-3 días), riesgo de inmunosupresión, hipercortisolismo, supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, eritema facial y otros efectos secundarios menos frecuentes son supresión de la lactancia y alteraciones menstruales transitorias, que se cree que es debido a una disminución del estradiol [14]. Otros efectos adversos son disnea, sudoración, dolor torácico, dolor abdominal, presión arterial elevada y alteraciones del estado de ánimo y la energía [15]. La triamcinolona puede ser una alternativa para los diabéticos, ya que parece minimizar el riesgo de picos hiperglucémicos postinfiltración [16].

¿Son los CS IA condrotóxicos?

McAlindon y cols. (2017) [17] compararon el acetónido de triamcinolona IA ($n = 70$) con placebo (salino) IA ($n = 70$) en pacientes con **OA sintomática de rodilla** (grado 2-3 de Kellgren-Lawrance con evidencia de sinovitis o derrame en la ecografía) administrados cada 3 meses durante 2 años. Encontraron que los CS IA producían una **mayor pérdida de volumen de cartílago**

que el placebo a los 2 años (20,21 mm vs. 0,10 mm; diferencia -0,11 mm [IC 95 % -0,20 a -0,03 mm]).

Zeng y cols. (2019) [18] realizaron un estudio observacional longitudinal multicéntrico de pacientes con **OA de rodilla** leve a moderado seguidos durante 48 meses. A un grupo se les administró CS IA (n = 148) y se comparó con otro grupo sin CS IA (n = 536). Observaron un empeoramiento en el grado de **Kellgren y Lawrence (KL) en ≥ 1 grado** o una disminución en el **ancho del espacio articular $\geq 0,7$ mm** tanto en aquellos que recibieron **una infiltración** (cociente de riesgo **HR 3,02** [IC 95 %, 2,19-4,16] y **HR 2,93** [IC 95 %, 2,13-4,02], respectivamente) como los que recibieron **> 1 infiltración** (**HR 4,67** [IC 95 %, 2,92-7,47] y **HR 3,26** [IC 95 %, 1,78-5,96], respectivamente).

Wijn y cols. (2020) [19] realizaron un estudio observacional multicéntrico con 3822 pacientes seguidos durante 9 años para evaluar si los pacientes con **OA sintomática de rodilla** o en riesgo de desarrollarla que recibieron CS IA tenían un mayor riesgo de requerir **artroplastia**. Se realizaron más artroplastias a los pacientes que recibieron CS IA (249 [31,3 %] de los 796 pacientes) comparado con los que no los recibieron (152 [5,0 %] de los 3026) (**HR 1,57**, IC 95 % 1,37-1,81; p < 0,001).

Sin embargo, **Raynauld y cols.** (2003) [20], en un ECA doble ciego de pacientes con **OA de rodilla**, compararon el acetónido de triamcinolona (n = 34) con salino (n = 34) IA cada 3 meses durante 2 años, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media del estrechamiento del espacio articular al 1 y 2 años.

Las principales alteraciones atribuidas a los CS IA, observadas en una serie de 459 pacientes con **OA de rodilla o cadera** fueron: a) progresión acelerada de la OA (6 %), b) fractura por insuficiencia subcondral (0,9 %), c) complicaciones de osteonecrosis (0,7 %), y d) rápida destrucción articular, incluyendo pérdida ósea (0,7 %) [21].

El mecanismo por el cual los CS son condrotóxicos es complejo pero parece afectar a las proteínas (especialmente agregano, colágeno tipo II y proteoglicano) por mediar la producción y degradación proteica [22].

Existe controversia en cuanto la **repetición de las IIA de CS y su número**. Según los autores se pueden repetir después de 6-8 semanas [23] o 8-12 semanas [24,25] y no más de 2-3 [23,24] o 3-4 IIA [25,26] en el año en las articulaciones de carga.

¿Los CS aumentan el riesgo de la infección al implantar una artroplastia?

Las inyecciones IA son generalmente seguras y bien toleradas, pero es importante comprender el riesgo subyacente de exponer potencialmente la cápsula articular a una infección antes de un procedimiento de artroplastia.

Se dispone de estudios a favor de un incremento del riesgo de infección cuando se realiza una IIA de CS en **OA de cadera** en el **año previo a la artroplastia** (**HR 1,37** [IC 95 % 1,01-1,86], p = 0,03) [27] o en **los 3 meses previos** (**HR 1,49** [IC 95 % 1,08-2,04], p = 0,014) [28], respecto a los pacientes que no recibieron CS IA. Este riesgo puede triplicarse en aquellos

pacientes con más de una infiltración en **OA de cadera** comparado con aquellos con una infiltración (**HR 3,3**; p = 0,04) [29].

Sin embargo, se dispone de una revisión sistemática de pacientes con OA de cadera [30] y un estudio de OA de rodilla [31] en las que **no se detecta un incremento de la tasa de infecciones** de la artroplastia durante el periodo de seguimiento.

ÁCIDO HIALURÓNICO INTRARTICULAR (AH IA)

Desde que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la OA en Estados Unidos en 1997, el ácido hialurónico (AH) se ha utilizado ampliamente [32].

Mecanismo de acción del AH

El AH es producido por los sinoviocitos, condrocitos y fibroblastos de tipo B [33]. En comparación con las rodillas normales que contienen de 2,5 a 4 mg/ml de AH, la rodilla de los pacientes con OA tiene una disminución de 1 a 2 mg/ml debido a la reducción de la producción de AH y el aumento de la autodegradación y el aclaramiento, con una reducción de hasta el 50 % [33].

Su acción depende principalmente de dos mecanismos:

1. Viscosuplementación mecánica intrarticular: puede desempeñar el papel de protección de las articulaciones, como la lubricación, la absorción de impactos y la reducción de la fricción [34].
2. Condrotección secundaria a la reducción de la apoptosis del condrocito y a un aumento en la proliferación de los mismos, así como al estímulo en la síntesis de proteoglicanos: efecto inhibitorio de la expresión de algunos mediadores proinflamatorios como IL-1 β , IL-8, IL-6, PGE2 y el factor de necrosis tumoral (TNF α); y efecto analgésico atribuido a la interacción del AH con las terminaciones nerviosas a nivel articular [34].

Eficacia del AH IA en OA de rodillas

En la revisión sistemática de 14 metanálisis de **Campbell y cols.** (2015) se compara la eficacia del **AH IA** vs. AINE, CS IA, plasma rico en plaquetas IA o placebo IA. Observaron que cuando se compara AH IA vs. CS IA o placebo IA, mejora el dolor y la función de la rodilla que pueden persistir hasta 26 semanas con un buen perfil de seguridad y debe considerarse su uso en pacientes con OA de rodilla temprana [35].

En una actualización de una revisión sistemática y metanálisis de ocho ECA (2199 pacientes) con bajo riesgo de sesgos, **Richette y cols.** (2015) evaluaron el efecto de **AH IA** en pacientes con **OA de rodilla** vs. placebo y encontraron que el AH IA redujo significativamente la intensidad del dolor (DME -0,21, IC 95 % -0,32 a -0,10) y mejoró la función (DME -0,12, IC 95 % -0,22 a -0,02) a los 3 meses [36].

En la revisión sistemática y metanálisis de **Bannuru y cols.** (2011) [37] para comparar la eficacia del **AH IA** en la **OA de rodilla** con placebo, se identificaron 54 estudios (n = 5545) de calidad variable y heterogé-

neos. Se demostró que el AH IA tenían un tamaño del efecto pequeño comparado con placebo a las 4 semanas (DME 0,31; IC95 % 0,17-0,45), con un pico a las 8 (alcanzando una significación clínica moderada: DME 0,46; IC 95 % 0,28-0,65) y un beneficio residual hasta las 24 semanas (DME [0,21; IC 95 % 0,10-0,31]). Estos resultados fueron consistentes en el subgrupo de estudios de alta calidad.

También **Rodríguez-Merchan y cols.** (2013) encontraron resultados similares [38].

Sin embargo, **Rutjes y cols.** (2012) en otra revisión sistemática y metanálisis encontraron que la viscosuplementación se asociaba con un beneficio pequeño e irrelevante clínicamente y un aumento del riesgo de efectos secundarios graves [39].

He y cols. (2017) [40] realizaron un metanálisis para comparar la eficacia y seguridad de los **CS** y el **AH IA** en pacientes con **OA de rodilla**. Se incluyeron 12 ECA (1794 pacientes). Los CS IA eran más eficaces en aliviar el dolor que el AH IA a corto plazo (hasta 1 mes), mientras que el AH fue más eficaz a largo plazo (hasta 6 meses). Los dos tratamientos mostraron una mejoría funcional similar hasta los 3 meses, pero el AH fue superior a los 6 meses. Ambos fueron relativamente seguros, pero el AH IA causaba más efectos adversos locales que los CS IA.

Eficacia del AH IA en OA de caderas

Acuña y cols. (2020) [41] realizaron una revisión sistemática de 39 estudios (n = 5864 pacientes) para determinar cómo la administración de **AH IA** para la **OA de cadera** impacta en las medidas de resultado informadas por el paciente y en la frecuencia de artroplastia. Encontraron que los estudios no comparativos demostraban que AH puede lograr una reducción satisfactoria del dolor y una mejoría funcional. Sin embargo, no hubo evidencia suficiente en la literatura actual de que el AH fuera superior al placebo u otros tipos de IA. En las revisiones sistemáticas y metanálisis de **Leite y cols.** (2018) [42] y de **Wu y cols.** (2017) [43] se encontraron resultados similares.

Eficacia de los CS o AH IA en OA de manos

Kroon y cols. (2016) [44] realizaron una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de los tratamientos IA en la **OA de manos** (de pulgar e interfalángicas) comparado con placebo u otros tratamientos. Se identificaron 13 estudios (864 pacientes) de OA de pulgar (n = 11) y de interfalángicas (n = 2), comparando CS (n = 4) o AH (n = 3) vs. placebo y CS vs. AH (n = 6). En **OA del pulgar**, el beneficio y el perfil de seguridad de los CS o AH IA a corto plazo no parece más eficaz que el placebo. En **OA de interfalángicas**, se necesita confirmar que los CS IA podrían ser eficaces.

Trellu y cols. (2015) [45] realizaron una revisión sistemática de 6 estudios para valorar la eficacia de los **CS** o **AH IA** en la **OA del pulgar**. Encontraron que el AH podía aumentar la capacidad funcional y los CS disminuir el dolor a las 24 semanas, pero existía una gran heterogeneidad entre los estudios.

Papalia y cols. (2017) [46] realizaron una revisión sistemática de 13 estudios para valorar la eficacia del **AH o CS IA** en la **OA del pulgar**. En la mayoría de los estudios se encontraron mejores resultados con el AH IA en términos de función (fuerza) y movimiento de las articulaciones que fue más duradero, mientras que los CS IA tuvieron un mayor efecto, más rápido pero más corto, sobre el dolor.

¿Existen diferencias en la eficacia y seguridad entre las diferentes preparaciones de AH y en el número de infiltraciones?

Hay numerosos preparados de AH aprobados para viscosuplementación. Cada fórmula difiere por su peso molecular (PM), vida media, concentración, estructura molecular, frecuencia, coste y volumen de inyección. Se producen mediante fermentación bacteriana o de origen aviar.

Se dispone de estudios que encuentran diferencias en la eficacia y seguridad entre los diferentes AH. Como la revisión sistemática y metanálisis de **Zhao y cols.** (2016) [47] que tenía por objetivo comparar la **efectividad y seguridad** de la inyección intrarticular de **hylan G-F 20** y **AH de bajo PM** en el tratamiento de la **OA de rodilla**. Se incluyeron 20 ensayos (n = 3034 pacientes). Encontraron una mejoría estadísticamente significativa del dolor **a los 2 a 3 meses a favor del hylan GF 20**, aunque los estudios fueron heterogéneos, sin diferencias en los efectos adversos. También en el metanálisis (n = 68 estudios) de **Altman y cols.** (2016) [48] los **AH con PM ≥ 3000 kDa** mostraron **mejoría del dolor en OA de rodilla en comparación con AH con PM < 3000 kDa y más suspensiones por efectos adversos**. Además, los **AH producidos por fermentación biológica tuvieron menos brotes y una incidencia de derrame significativamente menor que los AH derivados de las aves**.

Por otro lado, también hay distintos estudios en OA de rodilla que no encuentran diferencias en la eficacia y seguridad de los distintos AH según PM, concentración, volumen y número de infiltraciones [49-54].

En otro metanálisis de **Reichenbach y cols.** (2007) se sugiere mayor frecuencia de **reacciones postinfiltración** con los AH de alto PM que con los de bajo PM [34].

¿Disminuye el AH la progresión de la OA?

Wang y cols. (2011) encontraron que el AH evita la progresión de la **OA de rodilla** después de 2 años al reducir la pérdida del volumen del cartílago tibial y reducir los defectos en el cartílago vistos en la RM [55]. En un estudio retrospectivo de **Waddell y Joseph** (2016) parece que la viscosuplementación puede posponer la artroplastia total de rodilla una media de 2,8 a 3,1 años para los pacientes con OA grado 4 de KL (> 7 años en el 75 % de las 1863 rodillas [1342 pacientes]) [56].

CONTRAINDICACIONES

El AH está contraindicado en pacientes con **hipersensibilidad** conocida al principio activo y a cualquiera de los componentes, o a las proteínas procedentes de aves en el

caso de su origen aviar. Como cualquier otro tratamiento inyectable en articulaciones, también se observarán todas las contraindicaciones de aplicación general de las IIA.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos (EA) fueron ligeramente más frecuentes entre los pacientes con AH IA que con placebo IA (RR 1,08, IC 95 % 1,01-1,15) [57]. Los EA más frecuentes son reacciones locales leves y transitorias como dolor en la zona de inyección, inflamación, calor y eritema, artralgias, brotes y derrame sinovial [39]. Generalmente la viscosuplementación tiene pocos EA graves, como las reacciones inflamatorias severas, pseudogota (cristales de pirofosfato cálcico dihidratado) y pseudosepsis. Parece que los EA son más frecuentes con los AH de origen aviar y de alto PM y con las infiltraciones repetidas [34,48,58-60]. Sin embargo, este aumento no se observa con los ciclos IA repetidos de AH no reticulado de origen biofermentado [61].

TRATAMIENTOS INTRARTICULARES COMBINADOS

Para mejorar y acelerar el alivio de los síntomas y reducir los efectos adversos, se ha propuesto el **tratamiento combinado AH más CS considerando una acción sinérgica**, que asocian los beneficios a corto plazo de los CS y el comienzo más lento pero más duradero de los beneficios del AH [62].

PREDICTORES DE RESPUESTA CON LAS INFILTRACIONES INTRARTICULARES

Se podrían investigar determinados síntomas y signos, instrumentos de valoración y biomarcadores para identificar mejor los pacientes que responderían adecuadamente a los CS o AH IA. Existen predictores de respuesta relacionados con el paciente (edad, estadio de la enfermedad, IMC, comorbilidades) y hallazgos radiológicos:

- La **edad avanzada** se asocia con una menor reducción del dolor a los 3 meses de IIA de CS, en particular en los pacientes mayores de 60 años [63].
- La **obesidad** es un factor importante que debe valorarse cuidadosamente por su impacto negativo sobre la eficacia [64].
- La **presentación clínica más grave tiene menos posibilidades de obtener un alivio satisfactorio** de los síntomas después del tratamiento [63].
- La peor **clasificación radiográfica de la gravedad de la OA** es un predictor de peor respuesta a los CS IA [65].

En resumen, considerando estos factores predictivos, el tratamiento IA debe recomendarse en población más joven, de peso normal, con baja gravedad de síntomas clínicos y hallazgos radiológicos.

PRECISIÓN DE LAS INFILTRACIONES INTRARTICULARES

La IIA se podría realizar en diferentes sitios anatómicos, con o sin guía por imagen. A pesar de la expe-

riencia clínica, la IIA guiada por imagen puede mejorar significativamente la precisión de las IA, brindando la oportunidad de lograr beneficios cuantificables en un mayor porcentaje de pacientes y evitaría los posibles efectos adversos vasculonerviosos relacionados con la inyección. Por lo tanto, el procedimiento guiado por ecografía debe recomendarse en articulaciones profundas o complejas y en pacientes obesos o con artrosis avanzada debido a las dificultades para definir los puntos de referencia.

Numerosos estudios compararon la precisión y seguridad de la inyección IA guiada por ecografía vs. la inyección guiada por puntos de referencia. En el meta-análisis de **Hoerber y cols.** (2016) se ha observado que la colocación adecuada de la aguja mediante ecografía y la técnica de la IA se correlaciona con mejores resultados clínicos en cadera [66] y también en articulación glenohumeral y rodilla [67].

RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Recomendaciones recientes son las del **American College of Rheumatology** (ACR, 2019) para la OA de rodilla, cadera y mano [1]:

1. Los **CS IA** están **fuertemente recomendados para OA de rodilla y cadera**, esta última bajo control ecográfico, y **recomendados condicionalmente en la OA de manos**. Los CS IA vs. otras IA están recomendados condicionalmente, incluyendo AH. Hay pocas comparaciones *head-to-head* pero la evidencia de la eficacia de los CS IA es superior en calidad que para los otros fármacos IA.
2. Los **AH IA** están **fuertemente no recomendados en OA de cadera y no recomendados condicionalmente en OA de rodilla y 1.ª carpometacarpiana (CMC)**. En la práctica clínica, se puede administrar condicionalmente en OA de rodilla o 1.ª CMC en pacientes con respuesta inadecuada a los tratamientos no farmacológicos, AINE tópico u oral y CS IA.

La **Osteoarthritis Research Society International** (OARSI, 2019) recomienda los **CS IA** y **AH IA** en **OA de rodilla** de forma condicional, en todos los grupos y subgrupos con comorbilidades [68].

La **European League Against of Rheumatism** (EULAR) presentó recomendaciones para **OA de manos** (2018) [69]: los **CS IA** generalmente no deberían usarse en los pacientes con OA de manos, pero se podría considerar en los pacientes con dolor en interfalángicas (grado de recomendación A).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheum.* 2020;72(2):220-33. DOI: 10.1002/acr.24131.
2. Rosseland LA, Helgesen KG, Breivik H, Stubhaug A. Moderate-to-severe pain after knee arthroscopy is relie-

- ved by intraarticular saline: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2004;98(6):1546-51. DOI: 10.1213/01.ane.0000112433.71197.fa.
3. Abhishek A, Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1229-35. DOI: 10.1016/j.joca.2013.04.018.
 4. Saltzman BM, Leroux T, Meyer MA, Basques BA, Chahal J, Bach BR, Jr., et al. The Therapeutic Effect of Intra-articular Normal Saline Injections for Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Evidence Level 1 Studies. *Am J Sports Med*. 2017;45(11):2647-53. DOI: 10.1177/0363546516680607.
 5. Malemud CJ. Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis. *BioDrugs*. 2004;18(1):23-35. DOI: 10.2165/00063030-200418010-00003.
 6. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
 7. Oo WM, Liu X, Hunter DJ. Pharmacodynamics, efficacy, safety and administration of intra-articular therapies for knee osteoarthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(12):1021-32. DOI: 10.1080/17425255.2019.1691997.
 8. Saltychev M, Mattie R, McCormick Z, Laimi K. The Magnitude and Duration of the Effect of Intra-articular Corticosteroid Injections on Pain Severity in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(7):617-25. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001384.
 9. Zhong HM, Zhao GF, Lin T, Zhang XX, Li XY, Lin JF, et al. Intra-Articular Steroid Injection for Patients with Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2020;2020:6320154. DOI: 10.1155/2020/6320154.
 10. McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ, Felson DT, O'Neill TW. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(9):1509-17. DOI: 10.1016/j.joca.2016.04.018.
 11. Monseau AJ, Nizran PS. Common injections in musculoskeletal medicine. *Prim Care*. 2013;40(4):987-1000, ix-x. DOI: 10.1016/j.pop.2013.08.012.
 12. Law TY, Nguyen C, Frank RM, Rosas S, McCormick F. Current concepts on the use of corticosteroid injections for knee osteoarthritis. *Phys Sports Med*. 2015;43(3):269-73. DOI: 10.1080/00913847.2015.1017440.
 13. Lazarevic MB, Skosey JL, Djordjevic-Denic G, Swedler WI, Zgradic I, Myones BL. Reduction of cortisol levels after single intra-articular and intramuscular steroid injection. *Am J Med*. 1995;99(4):370-3. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)80183-1.
 14. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):749-56. DOI: 10.1007/s10067-009-1135-x.
 15. Cook CS, Smith PA. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):583-92. DOI: 10.1007/s12178-018-9524-x.
 16. Levy DM, Petersen KA, Scalley Vaught M, Christian DR, Cole BJ. Injections for Knee Osteoarthritis: Corticosteroids, Viscosupplementation, Platelet-Rich Plasma, and Autologous Stem Cells. *Arthroscopy*. 2018;34(5):1730-43. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.02.022.
 17. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(19):1967-75. DOI: 10.1001/jama.2017.5283.
 18. Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, Wei J, Choi HK, McAlindon TE, et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(6):855-62. DOI: 10.1016/j.joca.2019.01.007.
 19. Wijn SRW, Rovers MM, Van Tienen TG, Hannink G. Intra-articular corticosteroid injections increase the risk of requiring knee arthroplasty: a multicentre longitudinal observational study using data from the osteoarthritis initiative. *Bone Joint J*. 2020;102-B(5):586-92. DOI: 10.1302/0301-620X.102B5.BJJ-2019-1376.R1.
 20. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):370-7. DOI: 10.1002/art.10777.
 21. Kempel AJ, Roemer FW, Murakami AM, Diaz LE, Crema MD, Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps not as safe as we thought? *Radiology*. 2019;293(3):656-63. DOI: 10.1148/radiol.2019190341.
 22. Song YW, Zhang T, Wang WB. Glucocorticoid could influence extracellular matrix synthesis through Sox9 via p38 MAPK pathway. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3669-73. DOI: 10.1007/s00296-011-2091-8.
 23. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician*. 2002;66(8):1497-500, 503-4, 507.
 24. Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(10):897-8, 901-4, 6-11. DOI: 10.3949/ccjm.73.10.897.
 25. Lane NE, Thompson JM. Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. *Am J Med*. 1997;103(6a):25s-30s. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)90005-x.
 26. Genovese MC. Joint and soft-tissue injection. A useful adjuvant to systemic and local treatment. *Postgrad Med*. 1998;103(2):125-34. DOI: 10.3810/pgm.1998.02.316.
 27. Ravi B, Escott BG, Wasserstein D, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, et al. Intraarticular hip injection and early revision surgery following total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):162-8. DOI: 10.1002/art.38886.
 28. Schairer WW, Nwachukwu BU, Mayman DJ, Lyman S, Jerabek SA. Preoperative Hip Injections Increase the Rate of Periprosthetic Infection After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(9 Suppl):166-9.e1. DOI: 10.1016/j.arth.2016.04.008.
 29. Chambers AW, Lacy KW, Liow MHL, Manalo JPM, Freiberg AA, Kwon YM. Multiple Hip Intra-Articular Steroid Injections Increase Risk of Periprosthetic Joint Infection Compared With Single Injections. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1980-3. DOI: 10.1016/j.arth.2017.01.030.
 30. Pereira LC, Kerr J, Jolles BM. Intra-articular steroid injection for osteoarthritis of the hip prior to total hip arthroplasty: Is it safe? A systematic review. *Bone Joint J*. 2016;98-B(8):1027-35. DOI: 10.1302/0301-620X.98B8.37420.
 31. Khanuja HS, Banerjee S, Sodhi GS, Mont MA. Do prior intra-articular corticosteroid injections or time of administration increase the risks of subsequent periprosthetic joint infections after total knee arthroplasty? *J J Long Term Eff Med Implants*. 2016;26(3):191-7. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2016014045.
 32. Conduah AH, Baker CL, Baker CL. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. *J Pain Res*. 2009;2:87-98. DOI: 10.2147/jpr.s4732.

33. Bert JM, Bert TM. Nonoperative treatment of uni-compartmental arthritis: from bracing to injection. *Clin Sports Med.* 2014;33(1):1-10. DOI: 10.1016/j.csm.2013.08.002.
34. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1410-8. DOI: 10.1055/s-0038-1641142.
35. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR, Jr., Cole BJ, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy.* 2015;31(10):2036-45 e14. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.030.
36. Richette P, Chevalier X, Ea HK, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open.* 2015;1(1):e000071. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000071.
37. 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.
38. Rodriguez-Merchan EC. Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid and Other Drugs in the Knee Joint. *HSS J.* 2013;9(2):180-2. DOI: 10.1007/s11420-012-9320-x.
39. 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.
40. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;39:95-103. DOI: 10.1016/j.ijss.2017.01.087.
41. Acuña AJ, Samuel LT, Jeong SH, Emara AK, Kamath AF. Viscosupplementation for hip osteoarthritis: Does systematic review of patient-reported outcome measures support use? *J Orthop.* 2020;21:137-49. DOI: 10.1016/j.jor.2020.03.016.
42. Leite VF, Daud Amadera JE, Buehler AM. Viscosupplementation for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy on Pain and Disability, and the Occurrence of Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(3):574-83.e1. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.07.010.
43. Wu B, Li YM, Liu YC. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017;8(49):86865-76. DOI: 10.18632/oncotarget.20995.
44. Kroon FP, Rubio R, Schoones JW, Kloppenburg M. Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Drugs Aging.* 2016;33(2):119-33. DOI: 10.1007/s40266-015-0330-5.
45. Trelle S, Dadoun S, Berenbaum F, Fautrel B, Gossec L. Intra-articular injections in thumb osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2015;82(5):315-9. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.02.002.
46. Papalia R, Diaz LA, Torre G, Albo E, Tecame A, Sterzi S, et al. Intra-articular injections of hyaluronic acid for trapeziometacarpal osteoarthritis: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(4 Suppl 2):45-53.
47. Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs.* 2016;30(5):387-96. DOI: 10.1007/s40259-016-0186-1.
48. 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. DOI: 10.1177/0363546515609599.
49. Dai WL, Lin ZM, Guo DH, Shi ZJ, Wang J. Efficacy and Safety of Hylan versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg.* 2019;32(3):259-68. DOI: 10.1055/s-0038-1641142.
50. Colen S, Van Den Bekerom MPJ, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs.* 2012;26(4):257-68. DOI: 10.2165/11632580-000000000-00000.
51. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Okazaki K. Comparison of patient-reported outcomes of treatment with low- and intermediate molecular weight hyaluronic acid in Japanese patients with symptomatic knee osteoarthritis: A prospective, randomized, single-blind trial. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2020;21:22-6. DOI: 10.1016/j.asmart.2020.04.001.
52. Bahrami MH, Raeissadat SA, Cheraghi M, Rahimi-Dehghan S, Ebrahimpour A. Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet Dis.* 2020;21(1):550. DOI: 10.1016/j.asmart.2020.04.001.
53. Maheu E, Avouac B, Dreiser RL, Bardin T. A single intra-articular injection of 2.0% non-chemically modified sodium hyaluronate vs 0.8% hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A 6-month, multicenter, randomized, controlled non-inferiority trial. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226007. DOI: 10.1371/journal.pone.0226007.
54. Ha CW, Park YB, Choi CH, Kyung HS, Lee JH, Yoo JD, et al. Efficacy and safety of single injection of cross-linked sodium hyaluronate vs. three injections of high molecular weight sodium hyaluronate for osteoarthritis of the knee: A double-blind, randomized, multi-center, non-inferiority study. *BMC Musculoskelet Dis.* 2017;18(1).
55. Wang Y, Hall S, Hanna F, Wiuka AE, Grant G, Marks P, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Dis.* 2011;12:195. DOI: 10.1186/1471-2474-12-195.
56. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg.* 2016;29(2):159-68. DOI: 10.1055/s-0034-1395281.
57. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172(8):1039-43. DOI: 10.1503/cmaj.1041203.
58. Petrella R, Anthony C, Decaria J. Comparison of avian and nonavian hyaluronic acid in OA of the knee. *Orthop Res Rev.* 2010;2:5-9.
59. Morton AH, Shannon P. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular Hylan G-F 20 (Synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(10):2050; author reply 2050-1. DOI: 10.2106/00004623-200310000-00030.
60. Leopold SS, Warme WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20

- [synvisc] in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(9):1619-23. DOI: 10.2106/00004623-200209000-00015.
61. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomised 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):1957-62. DOI: 10.1136/ard.2011.152017.
 62. Smith C, Patel R, Vannabouathong C, Sales B, Rabinovich A, McCormack R, et al. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(6):1974-83. DOI: 10.1007/s00167-018-5071-7.
 63. Fatimah N, Salim B, Raja EUH, Nasim A. Predictors of response to intra-articular steroid injections in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2541-7. DOI: 10.1007/s10067-016-3365-z.
 64. Conrozier T, Eymard F, Chouk M, Chevalier X. Impact of obesity, structural severity and their combination on the efficacy of viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Dis.* 2019;20(1):376. DOI: 10.1186/s12891-019-2748-0.
 65. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Hutchinson CE, Gait AD, Hodgson R, et al. Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):88. DOI: 10.1186/s13075-017-1292-2.
 66. Hoerber S, Aly AR, Ashworth N, Rajasekaran S. Ultrasound-guided hip joint injections are more accurate than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2016;50(7):392-6. DOI: 10.1136/bjsports-2014-094570.
 67. Lundstrom ZT, Sytsma TT, Greenlund LS. Rethinking Viscosupplementation: Ultrasound- Versus Landmark-Guided Injection for Knee Osteoarthritis. *J Ultrasound Med.* 2020;39(1):113-7. DOI: 10.1002/jum.15081.
 68. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
 69. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16-24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.