

Efectividad, seguridad y coste-efectividad del ácido hialurónico en artrosis de rodilla y cadera

J. González-Contreras¹, A. I. Gómez-Sánchez²,
M^a Ángeles Flores Cuéllar³

Sección coordinada por la Vocalía Nacional
de Farmacéuticos de Hospital

RESUMEN

Introducción: La artrosis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones. Constituye la causa articular más frecuente de consulta reumatológica, sin embargo sigue siendo insuficientemente conocida. Se conoce como viscosuplementación al tratamiento intraarticular con AH (ácido hialurónico) con el objeto de recuperar su concentración inicial y así restaurar las propiedades reológicas de la articulación, normalizando su metabolismo.

Objetivos: Evaluar e identificar la información científica disponible sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad del tratamiento con AH para la artrosis de rodilla y cadera y establecer las posibles diferencias terapéuticas entre las distintas presentaciones comerciales del AH.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura en diversas bases de datos (Medline, Embase y Cochrane Library).

Resultados: Tras la revisión de la literatura se identificaron 11 metanálisis recientes, en los que se ha analizado la seguridad y/o eficacia de las inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronato o sus derivados para el tratamiento de la OA de rodilla. Existe poca evidencia sobre la efectividad y seguridad de la viscosuplementación en artrosis de cadera. Los MA encontrados no hablan sobre el coste-efectividad.

Recomendaciones: No es posible recomendar el uso del AH-IA para el tratamiento de la artrosis de rodilla grado 1-2 y de la artrosis de cadera leve-moderada. Los AH-IA no muestran ratios de coste-efectividad favorables en el tratamiento de la OA de rodilla grado 1-2 y no se dispone de información para el caso de la cadera. La viscosuplementación puede ser una opción prometedora, pero se necesitan ensayos clínicos que demuestren que esta opción es eficaz y coste-efectiva.

¹ Servicio de Farmacia Clínicas Rincón, Torre del Mar (Málaga).

² Servicio de Farmacia Xanit Croasa, Málaga

³ Servicio de Farmacia Hospital Xanit Internacional, Benalmádena (Málaga)

ARTROSIS

La artrosis constituye la causa articular más frecuente de consulta reumatológica, a pesar de ello, la artrosis es todavía insuficientemente conocida. Es una enfermedad degenerativa de las articulaciones, primero afecta a los tejidos blandos y después al hueso y al tejido sinovial. Afecta principalmente a la columna vertebral, rodillas, caderas, hombros y falanges de los pies y de las manos. Se caracteriza por dolor, deformidad y limitación de las funciones de la articulación, sin anomalías sistémicas (1,2).

En 1995 la OMS la definió como "La resultante de fenómenos mecánicos y bioquímicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago y el hueso subcondral. Este desequilibrio puede ser iniciado por múltiples factores: genéticos, del desarrollo, metabólicos y traumáticos. La artrosis afecta todos los tejidos de la articulación diartrodial".

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente de los países desarrollados, si bien su incidencia real y prevalencia son desconocidas. En España la prevalencia de la artrosis se ha estimado del 43%, con notable diferencia entre los sexos, las cifras señalan el 29,4% para el masculino y el 52,3% para el femenino (3).

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, en la evaluación de la historia del paciente y en la evaluación radiológica. Las radiografías pueden ser normales en los estadios leves y moderados. No hay anomalías específicas en pruebas de laboratorio, aunque el fluido sinovial demuestra una leucocitosis moderada con células predominantemente mononucleares (2).

TRATAMIENTO:

- Tratamiento no farmacológico:

Las recomendaciones no farmacológicas se encaminan a reducir la carga que soporta la articulación: reducción del sobrepeso y obesidad, uso del bastón, fortalecimiento de la musculatura de la articulación, ejercicio regular y moderado que aumente el flujo sanguíneo y nutra al cartílago.

- Tratamiento farmacológico:

El uso de medidas farmacológicas debe asociarse al cumplimiento de las medidas no farmacológicas, pues su combinación mejora sustancialmente el manejo clínico de los síntomas.

El American College of Rheumatology (4) y la European League Against Rheumatism (EULAR) (5) clasifican el tratamiento farmacológico de la artrosis en dos grupos:

- Medicamentos que modifican la sintomatología: SMOADS (Symptom Modifying Osteoarthritis Drugs):
 - *Medicamentos de acción rápida:*
 - Analgésicos
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos o sistémicos
 - Glucocorticoides intraarticulares
 - *Medicamentos de acción lenta (SYSADOA) (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis)*
 - Condroitin sulfato
 - Sulfato de glucosamina
 - Diacereína
 - Ácido hialurónico intraarticular
- Medicamentos modificadores de la enfermedad artrósica: DMOADS (Disease Modifying Osteoarthritis Drugs): En la actualidad no existe ningún fármaco al que se le haya reconocido capacidad para frenar la enfermedad artrósica y que, por tanto, pueda ser incluido en este grupo.

ÁCIDO HIALURÓNICO

PRINCIPIOS DE LA VISCOSUPLEMENTACIÓN EN LA ARTROSIS

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido orgánico que se encuentra en diversos tejidos y se ha utilizado en cirugía oftalmológica de cataratas, reparación de la encía tras gingivitis crónica y artrosis (6). Inicialmente se utilizó en la artrosis de la articulación temporomandibular, rodilla, cadera, hombro y más recientemente en la trapecio metacarpiana.

En el líquido articular de una articulación artrósica su concentración está disminuida, conociéndose como **viscosuplementación** el tratamiento intraarticular con AH con el objeto de recuperar su concentración inicial y así restaurar las propiedades reológicas de la articulación, normalizando su metabolismo. La administración de AH en la rodilla o en la cadera, parece que aporta una serie de beneficios al paciente, tanto en la reducción de los síntomas, dolor y mejoría de la movilidad a corto-medio plazo, como en un beneficio a más largo plazo, modificando la estructura

de la enfermedad, enlenteciendo su progresión. Las inyecciones de AH se administran semanalmente durante 3-5 semanas, aunque ya existen en el mercado presentaciones con un peso molecular (PM) más elevado y mayor dosificación que permite una infiltración cada 6 meses (7).

El mecanismo de acción aún es incierto, aparentemente inhibe los mediadores de la inflamación, disminuye la degradación del cartílago y promueve la síntesis de la matriz cartilaginosa. También aísla las fibras receptoras del dolor de la sinovial, lo cual disminuiría la percepción del dolor. El AH intraarticular se utiliza ampliamente en el tratamiento de la artrosis de rodilla en grado II y grado III radiológico, aunque puede ser de utilidad en estadios más iniciales (I), dependiendo de la actividad física diaria que realice el paciente y sus factores de riesgo. Asimismo, los beneficios clínicos observados en estas articulaciones han dado pie a una ampliación de su uso en otras articulaciones sinoviales (8).

NOMENCLATURA

Karl Meyer et al. aislaron el polisacárido AH (hialuronato sódico o hialuronano) en 1934 del humor vítreo de ojos de bovinos. Encontraron una sustancia que contenía: los residuos de azúcar, uno de los cuales era el ácido Irónico. Por ello lo denominaron "ácido hialurónico" de hialoide (humor vítreo + ácido urónico). El término hyaluronam o hialuronato engloba tanto a la forma ácida (AH) como a su sal (hialuronato sódico).

PESO MOLECULAR Y LONGITUD DE LA MOLÉCULA

El AH es una molécula uniforme, lineal y no ramificada, compuesta por múltiples unidades disacáridas idénticas (ácido glucurónico y N-acetilglucosamina). La única diferencia entre las preparaciones de AH es la longitud y el tamaño de cada una de las moléculas.

El PM disminuye en pacientes con trastornos articulares. En los tejidos sanos está entre 5 y 10 millones D (Dalton). En algunos tejidos (patológicos) o especies es inferior a 1 millón D. El PM de los productos oscila entre 0,5 y 5 millones D. También se utiliza el hilano GF (gel fluido) que son polímeros de AH unidos que dan lugar a compuestos de mayor PM.

Existen por tanto dos tipos de preparados, el hialuronato sódico con PM entre 500.000 y 1.500.000 D y el hilano GF con un PM alrededor de 6.500.000 D.

La molécula del tejido normal, con un PM de 10 millones D, tiene 1 nm de espesor y 25 mm de longitud.

FUNCIÓN FISIOLÓGICA

El AH es un componente importante de la membrana extracelular (MEC) que interviene en el mantenimiento de la estructura y función de los tejidos mediante: creación de volumen, lubricación tisular, protección, movilidad y proliferación celular. La red contribuye a la diferenciación y la migración celular, la morfogénesis tisular, la embriogénesis y la cicatrización de heridas. Los tejidos en movimiento se lubrican con el AH (9).

METABOLISMO

Muchos tipos de células tienen la capacidad de sintetizar AH; p. Ej., fibroblastos, células sinoviales, células endoteliales... La misma sintasa productora se ha identificado en diversas especies: humanos, ratones, pollos, ranas y peces cebras. Ello confirma la uniformidad de del AH en el reino animal.

El ciclo de recambio es muy rápido y eficiente. Su semivida varía entre 12 horas y unos pocos días, y en la piel, inferior a 24 horas. El tiempo de permanencia es sólo ligeramente dependiente del PM. Los procesos inflamatorios en el líquido sinovial degradarán más rápidamente el AH, por ello en los implantes se necesita un tiempo de permanencia del orden de semanas o meses para obtener el efecto deseado.

FABRICACIÓN

1. **Extracción tisular:** Se han utilizado como material de origen tejidos que contienen grandes cantidades de AH, como las crestas de gallo y cordón umbilical. Su obtención es complicada.
2. **Bioteología:** Algunas bacterias (por ej. estreptococo) que hayan copiado las enzimas específicas que lo sintetizan permiten producir AH por métodos biotecnológicos (NASHA), al cual se le denomina AH estabilizado. Se cultivan en un medio con agua y nutrientes, donde sintetizan AH en la membrana celular y se excreta al medio para que resulte más fácil acceder a él y purificarlo.

TIPOS DE AH COMERCIALIZADOS

Objetivos:

- Restauración de la viscosidad y elasticidad del líquido sinovial para una mejor lubricación y movilidad de la articulación.
- Restauración (y eliminación de la inflamación del líquido) y mejora de la restauración del cartílago, para evitar mayor deterioro.

- Restauración de la síntesis de AH por el sinoviocito de la membrana sinovial inflamada.
- Barrera física contra los nociceptores del dolor de la cápsula articular que evita la transmisión de estímulos dolorosos al SNC.

Uso:

- Medicamento: **Hyalart®**(10), **Hyalgan®**(11).
- Productos sanitarios (implantes clínicos, clase III): **Adant®**, **Durolane®**, **Durolane®SJ**, **Go-on®**, **Orthovisc®**, **Ostenil®**, **Synvisc-One®** (Hylan GF 20) y **Synvisc®** (Hylan GF 20).

Obtención:

- Biosíntesis: **Durolane®**, **Durolane®SJ**.
- Origen natural: se extrae del cordón umbilical, cresta de gallo (el resto).

El peso molecular oscila ampliamente entre 500.000 D y 6.000.000 D. También la concentración del hialuronato sódico es variable, la mayoría del 1%, y otros oscilan entre 0,8% (**Synvisc®**) y 1,5% (**Orthovisc®**).

Administración:

- Una única infiltración: **Durolane®** y **Durolane®SJ**.
- Tres inyecciones durante tres semanas: **Orthovisc®**, **Synvisc®**.
- Cinco inyecciones durante cinco semanas: **Adant®**, **Hyalgan®**, **Hyalart®**, **Go-on®**, **Ostenil®**.

Indicaciones:

- Tratamiento sintomático del dolor y de la función articular en la artrosis de rodilla: **Hyalgan®**, **Hyalart®**.
- Dolor y limitación de la movilidad en artrosis de rodilla y hombro, y trapecio-metacarpiana grados I, II y III.: **Adant®**.
- Tratamiento sintomático de osteoartritis leve/moderada de rodilla y cadera: **Durolane®** y **Durolane®SJ**.
- Lubricación, soporte mecánico y tratamiento de los síntomas de la artrosis de rodilla y hombro: **Go-on®**, **Ostenil®**.
- Tratamiento del dolor en artrosis de rodilla por la FDA y para su uso en todas las articulaciones sinoviales por la EMEA: **Orthovisc®**.
- Tratamiento del dolor en artrosis de rodilla en pacientes que no han respondido adecuadamente al conservador no farmacológico y la terapia de analgésicos simples: **Synvisc-One®** y **Synvisc®**.

**EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTE
EFFECTIVIDAD DEL ÁCIDO HIALURÓNICO
EN LA ARTROSIS DE RODILLA Y CADERA**

Objetivos

- Evaluar e identificar la información científica disponible sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad del tratamiento con AH para la artrosis de rodilla y cadera.
- Establecer las posibles diferencias terapéuticas entre las distintas presentaciones comerciales del AH.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en diversas bases de datos (Medline, Embase y Cochrane Library). Se buscaron principalmente estudios secundarios como revisiones sistemáticas y metanálisis, así como otros documentos relevantes (evaluaciones económicas), sin restricción de fechas.

Criterios de inclusión: Metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos controlados aleatorizados que evaluaran la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento con AH intraarticular (AH-IA) para pacientes

con OA de rodilla y/o cadera. También se buscaron revisiones sobre coste-efectividad y evaluaciones económicas.

Resultados

La revisión de la literatura y otra documentación relevante permitió identificar 11 metanálisis recientes (publicados entre el año 2003 y 2011), en los que se ha analizado la seguridad y/o eficacia de las inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronato o sus derivados para el tratamiento de la OA de rodilla:

Los estudios [1, 2, 4-8, 10, 11] comparan la efectividad de los diferentes derivados del AH-IA frente al placebo. El estudio [3] compara el AH-IA frente a los corticosteroides. El estudio 9 compara el Hylan frente a otros derivados del AH-IA [9].

De los nueve MA que comparan los diferentes derivados del AH-IA frente al placebo:

- Los estudios [2, 4, 11] muestran resultados a favor del AH-IA (tamaños del efecto que varían entre pequeños y moderados, según los diferentes derivados del AH-IA, grupo de comparación, medida temporal, medidas de resultado y diseño del estudio).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS META-ANÁLISIS SOBRE AH PARA EL TRATAMIENTO DE LA OA DE RODILLA

| ESTUDIO | REVISTA | AÑO | OBJETIVO | ESTUDIOS INCLUIDOS |
|------------------------------|---|------|---|---|
| 1. Arrich et al. (12) | Canadian Medical Association Journal | 2005 | AH-IA vs. IA-Placebo | 22 ensayos clínicos randomizados (RCTs) |
| 2. Bannuru et al. (13) | OsteoArthritis and Cartilage | 2011 | AH-IA vs. Placebo | 54 RCTs |
| 3. Bannuru et al. (14) | Arthritis & Rheumatism | 2009 | AH-IA vs. Corticosteroides | 7 RCTs |
| 4. Bellamy et al. (15) | Cochrane Database | 2006 | Efectos de viscosuplementación en OA de rodilla (incluye AH-IA vs. Hylan) | 76 RCTs |
| 5. Espallargues et al. (16). | International Journal of HTA | 2003 | Hylan vs. IA-Placebo | 14 estudios |
| 6. Lo et al. (17) | Journal of The American Medical Association | 2003 | AH-IA vs. IA-Placebo | 22 RCTs |
| 7. Medina et al. (18) | The Journal of Family Practice | 2006 | AH-IA vs. IA-Placebo | 7 RCTs |
| 8: Modawal et al. (19) | The Journal of Family Practice | 2005 | AH-IA/Hylan vs. IA-Placebo | 11 RCTs |
| 9. Reichenbach et al. (20). | Arthritis & Rheumatism | 2007 | Hylan vs. AH -IA | 13 RCTs |
| 10. Strand et al. (21) | OsteoArthritis and Cartilage | 2006 | AH-IA vs. IA-Placebo | 5 RCTs |

- Tres estudios [5, 8, 10] muestran resultados que van desde la neutralidad a favor (tamaño del efecto generalmente pequeños, similares al placebo o a favor de los derivados del AH-IA).
- Uno [estudios 6] encuentra resultados que van desde la neutralidad a en contra (tamaño del efecto muy pequeño, con resultados clínicamente cuestionables).
- Dos [estudios 1,7] muestran resultados en contra (efectos de mejoría similares a los obtenidos en el grupo control o incluso sin mejorías en dolor o funcionalidad, con 1%-15% incremento en tasas de complicación).

En el [estudio 3] se obtienen tamaños del efecto de pequeños a moderados. La síntesis de estos estudios muestra resultados a favor de los corticosteroides a las 2 semanas, igual eficacia a las 4 semanas, a favor del AH-IA a las 8 semanas, 12 semanas, y 26 semanas.

Finalmente, en el [estudio 9], los resultados obtenidos van en contra del Hylan al compararse con otros derivados del AH-IA. Los resultados indican que el efecto es pequeño sobre el dolor y la funcionalidad, y que existe un mayor riesgo de efectos adversos locales en comparación con otros derivados del AH-IA. En este estudio no se da información sobre la eficacia de la viscosuplementación frente a otros tratamientos.

No se ha encontrado ningún MA sobre la efectividad y seguridad del AH-IA en artrosis de cadera, si se ha identificado una revisión no sistemática que incluye 10 estudios (23).

Existe poca evidencia sobre la efectividad y seguridad de la viscosuplementación en artrosis de cadera, esto puede estar motivado por el propio procedimiento (inyección), que es más complicado en la cadera que en la rodilla.

Aunque las muestras de los estudios son pequeñas, los resultados descritos en Migliore et al. (23) indican una cierta mejoría en el dolor y la función física. El período de observación es demasiado corto, por lo que no se puede evaluar la historia natural de la enfermedad. Se recomiendan más ensayos controlados aleatorizados, de mayor duración en el seguimiento y con muestras más amplias.

Sólo se encontró una evaluación económica que incluyera pacientes con OA de rodilla grado 1-2, y ésta nos indica que en estos pacientes, la efectividad incremental del AH-IA no justifica sus costes tan elevados; y señala que la relación coste-efectividad más favorable es para el celecoxib, especialmente en pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal (24).

Los MA anteriormente comentados no hablan sobre el coste-efectividad, sólo el metanálisis de Medina et al. (2006) (18), sugiere que no se justifica la recomen-

ción terapéutica del AH-IA desde un punto de vista de coste-beneficio, aunque realmente en este metanálisis no se lleva a cabo una evaluación económica.

CONCLUSIONES

1. La evidencia científica sobre la efectividad del AH-IA para el tratamiento de la OA de rodilla y cadera sigue siendo controvertida en la actualidad.
2. Los ensayos sobre viscosuplementación, generalmente demuestran efectos positivos sobre las puntuaciones de dolor y función física, en comparación con el placebo, sin embargo los resultados sobre los beneficios clínicos son inciertos, debido a la variabilidad de la calidad metodológica de los estudios, posibles sesgos de publicación, y falta de claridad de la significación clínica.
3. Los resultados frente a comparadores activos (Paracetamol, AINES y corticosteroides) son muy escasos.
4. Las medidas de resultado deberían incluir sistemáticamente la monitorización de los cambios auto percibidos por los pacientes y disponer de información para poder efectuar evaluaciones económicas.
5. Los períodos de seguimiento deberían prolongarse para poder evaluar los efectos a más largo plazo sobre la necesidad de cirugía sustitutiva.
6. La Academia Americana de Traumatología (AAOS) ha aceptado el uso de la AH-IA para el tratamiento de la OA de rodilla, después del uso de los tratamientos convencionales y en estadios tempranos (leve a moderada), cuando se quiere retrasar la cirugía.
7. En relación con la seguridad y efectividad del AH-IA, existen diferencias según el tipo y la presentación de los productos (en función del laboratorio fabricante y sus concentraciones). En general, los autores recomiendan revisar los resultados de cada comparación de los diferentes MA, porque aún cuando pueden los AH-IA ser más efectivos que el placebo, existen diferencias al comparar los productos.
9. Sólo el [estudio 5], investiga la posibilidad de que el tratamiento retrase o evite la implantación de prótesis mecánicas, encontrando que a largo plazo, no hay evidencia científica válida sobre el efecto o retraso en implantación de prótesis.
10. Partiendo de la evidencia científica disponible, no es posible establecer conclusiones sobre la efectividad ni coste-efectividad del AH-IA para el tratamiento de la OA de rodilla y cadera según las características de los pacientes y de la enfermedad (edad, sexo, nivel de gravedad).

RECOMENDACIONES

- En base a la evidencia científica encontrada y tomando en consideración las recomendaciones de la Academia Americana de Traumatología (AAOS), no es posible recomendar el uso del AH-IA para el tratamiento de la artrosis de rodilla grado 1-2 y de la artrosis de cadera leve-moderada.
- Los AH-IA no muestran ratios de coste-efectividad favorables frente a otros comparadores activos en el tratamiento de la OA de rodilla grado 1-2. No se dispone de información para el caso de la cadera.
- La viscosuplementación puede ser una opción prometedora para este tipo de pacientes, pero se necesitan ensayos clínicos que demuestren que esta opción es eficaz y coste-efectiva. Se requieren estudios con muestras más amplias, que establezcan criterios de inclusión para subgrupos de especial interés y con un período de seguimiento mayor de 6 meses.

Bibliografía

1. **Mahoney JM, Schmitz ML.** Osteoarthritis. En: Herfindal ET and Gourley DR, eds. Textbook of therapeutics. Drug and disease management. 6a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; p. 597-605.
2. **Schwinghammer TL.** Bone and joint disorders. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. Pharmacotherapy handbook. 12a ed. Connecticut: Appleton & Lange; 2010; p. 8-16.
3. **Martín P, Paredes B, Fernández C et al.** Los reumatismos de la comunidad. Aten. Primaria 1992; 10: 567-70.
4. **Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RV, Schnitzer TJ.** American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Arthritis Rheumatism. 2000; 43: 1905-15.
5. **Jordan KM, Arden KM, doherty M, Bannwarth B, Bijlma JW, Dieppe P et al.** EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-55.
6. **Aggarwal A, Sempowski IP.** Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis. En: Canadian Family Physician 50249-256, Feb 2004
7. **Fernández JC, Ruano A.** Eficacia y seguridad del ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de cadera. En: CT2005/06.
8. **Belmonte C, Pozo MA, Balazs EA.** Modulation by hyaluronan and its derivatives (hylans) of sensory nerve activity signaling articular pain. In: Laurent, TC (editor) The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives. Wenner- Gren Int Ser, Vol 72, 1998. Portland Press, London, UK.
9. **Gossec L.** et al. "Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying". Ann Rheum Dis, 2004; 63: 478-482.
10. **Ficha técnica Hyalart®.** En: AEMPS.
11. **Ficha técnica Hyalgan®.** En: AEMPS.
12. **Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M.** Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. CMAJ 2005; 172: 1039-43.
13. **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 Apr 8.
14. **Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE.** Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 Dec 15; 61(12):1704-11.
15. **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.
16. **Espallargues M, Pons JM.** Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. Int J Technol Assess Health Care 2003; 19: 41-56.
17. **Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT.** Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a metaanalysis. JAMA 2003; 290: 3115-21.
18. **Medina JM, Thomas A, Denegar CR.** Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? J Fam Pract 2006; 55: 669-75.
19. **Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA.** Hyaluronic acid injections relieve knee pain. J Fam Pract. 2005 Sep; 54(9):758-67.
20. **Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S.** Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2007 Dec 15; 57(8):1410-8.
21. **Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS, Koutsoukos AD, Hurley FL, Bird H, Brooks P, Day R, Puhl W, Band PA.** An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 2006 Sep; 14(9):859-66. Epub 2006 Apr 19.
22. **Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM.** Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A: 538-45.
23. **Migliore A, Granata M.** Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. Clin Interv Aging. 2008; 3(2):365-9.
24. **Yen ZS, Lai MS, Wang CT, Chen LS, Chen SC, Chen WJ, Hou SM.** Cost-effectiveness of treatment strategies for osteoarthritis of the knee in Taiwan. J Rheumatol. 2004 Sep; 31(9):1797-803.