

Nueva generación de ácido hialurónico: experiencias y uso clínico

M.J. RODRÍGUEZ

RESUMEN

En este trabajo se define, en primer lugar, la artrosis y se comentan datos epidemiológicos. Posteriormente se aborda el diagnóstico y los diferentes tipos de tratamientos: no farmacológico (recomendaciones), farmacológico (AINE y analgésicos), e intraarticular. En el tratamiento intraarticular se afirma que el ácido hialurónico consigue una mejoría significativa en la funcionalidad de los pacientes como consecuencia directa del alivio significativo en la intensidad del dolor basal y de la disminución, también significativa, de la rigidez articular inicial de estos pacientes.

Palabras clave: Artrosis. Tratamiento intraarticular. Ácido hialurónico.

ABSTRACT

In the first place this paper defines arthrosis and discusses epidemiological data. It then considers diagnosis and different types of treatments: no pharmacological (recommendations), pharmacological (NSAID and analgesics), and intraarticular. In intraarticular treatment it states that hyaluronic acid brings about a significant improvement in the functionality of patients as a direct result of significant relief in the severity of the basal pain and the reduction, also significant, of initial joint stiffness in these patients.

Key words: Arthrosis. Intraarticular treatment. Hyaluronic acid.

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS GENERALES

La artrosis es la artropatía degenerativa que se produce al alterarse las propiedades mecánicas del cartílago y del hueso subcondral y que, a su vez, es expresión de un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología multifactorial, con manifestaciones biológicas, morfológicas y clínicas similares¹.

La enfermedad degenerativa osteoarticular es la enfermedad más frecuente en los animales vertebrados y en particular en el género humano, siendo el dolor su síntoma principal. La enfermedad osteoarticular es la causa más frecuente de dolor en los países industrializados, la cual además del sufrimiento produce otros efectos, entre los cuales podemos destacar: una importante limitación en la actividad física y una disminución de la calidad de vida. En la mayoría de los casos, la impotencia funcional y la evolución de la enfermedad están ligadas a un déficit control del dolor².

La artrosis es una enfermedad progresiva, que suele empeorar y avanzar con el tiempo. Los cambios que se producen en el cartílago y en el hueso adyacente se acompañan también de una serie de alteraciones en la membrana sinovial y, por lo tanto, en el líquido sinovial, el cual es esencial para la correcta lubricación de la articulación y también de la nutrición del cartílago³.

Todos estos cambios van a producir en el paciente un cuadro clínico que se caracteriza por: dolor articular, rigidez, limitación de la función, crepitación y derrame articular ocasional, con grados variables de inflamación local y sin repercusión sistémica.

Los costes que producen estas enfermedades son altísimos. Los países desarrollados gastan entre un 0,8-1,2% del producto interior bruto (PIB) en su tratamiento. Como ejemplo, en Estados Unidos se estima que sólo la osteoartrosis motiva 46 millones de visitas médicas al año y además produce una pérdida de 70 millones de jornadas laborales anuales. El coste total, que incluye la suma de los gastos sanitarios derivados del tratamiento y la reparación articular y los costes indirectos que engloban las pérdidas de producción, las indemnizaciones y las prestaciones sociales, ascendieron en 1996 a 42 billones de dólares. Esta situación no es muy distinta a la que se produce en el resto de los países occidentales de Europa^{4,5}.

EPIDEMIOLOGÍA

La artrosis es la enfermedad reumática más frecuente en los países desarrollados. A pesar de ello no se conoce con exactitud su prevalencia e incidencia, dado que la mayoría de los estudios parten de criterios radiológicos y, por ello, debe hacerse siempre una distinción entre artrosis radiológica y clínica, ya que menos del 50% de la población con cambios radiológicos sufre los síntomas⁶.

Según la OMS la artrosis de rodilla es la cuarta causa más importante de discapacidad en mujeres, estimándose su incidencia en el 30-40% de las mujeres y en el 15-25% de los hombres de entre 70-79 años de edad^{7,8}. En España la prevalencia de la artrosis de rodilla es muy frecuente en mujeres (24%), siendo la primera de las articulaciones afectadas seguidas por las manos, columna vertebral y cadera.

Se han llevado a cabo estudios de prevención y de localización de factores de riesgo, con la intención de establecer estrategias que proporcionen un abordaje eficaz de este gran problema sociosanitario, pero los resultados han sido muy controvertidos y han motivado serias reflexiones. Aunque algunos factores como edad, obesidad y trabajos con sobrecargas mecánicas eran esperados, también demostraron ser de vital trascendencia otros circunstanciales como traumatismos, la existencia de trastornos metabólicos o actitudes sedentarias. Pero no se esperaba que en edades productivas los factores sociales, psicológicos y laborales demostraran ser tan importantes como los físicos, y que algunas actitudes paternalistas derivadas de las sociedades desarrolladas hubieran desencadenado el efecto contrario al que pretendían. Esto ha quedado en evidencia en el mundo occidental, ya que con la implantación de programas de protección y prevención y el incremento de prestaciones sociosanitarias, no sólo no se ha conseguido paliar la incidencia de estas enfermedades sino todo lo contrario, las incapacidades laborales se han elevado en número, los períodos de duración de las incapacidades transitorias se han prolongado y el número total de afectados crece paralelamente al desarrollo de las prestaciones sociales de cada país⁹⁻¹¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y la evaluación de la intensidad de la artrosis de rodilla se realiza normalmente a par-

tir de la clínica y la imagen radiológica. La clasificación más utilizada es la Kellgren y Laurence en 1957¹²:

- Grado 1: posible borramiento del espacio articular y posible presencia de osteófitos.
- Grado 2: presencia demostrada de osteófitos y posible disminución del espacio articular.
- Grado 3: presencia de osteófitos múltiples moderados, disminución del espacio articular y alguna esclerosis y posible deformidad de los extremos del hueso.
- Grado 4: presencia de osteófitos importantes, marcado descenso del espacio articular, esclerosis grave y definitiva deformidad de los extremos del hueso.

TRATAMIENTO

Una vez diagnosticada la artrosis de rodilla, los objetivos principales del tratamiento deben ser: a) la educación de los pacientes; b) la reducción y el control del dolor; c) el mantenimiento de la movilidad de la rodilla, y d) la reducción de la progresión de la artrosis¹³.

De una forma general el tratamiento de la artrosis de rodilla lo podemos dividir en 3 apartados principales: 1) tratamiento no farmacológico; 2) tratamiento farmacológico, y 3) tratamiento intraarticular^{14,15}.

1. Tratamiento no farmacológico: básicamente se fundamenta en recomendaciones de tipo general, tales como: intentar reducir la carga de las articulaciones, reducir el sobrepeso y la obesidad, fomentar el uso de un bastón, el fortalecimiento de la musculatura de la articulación, el ejercicio regular y moderado que aumente el flujo sanguíneo y nutra el cartílago.

2. Tratamiento farmacológico: se basa, fundamentalmente, en:

- Fármacos de acción sintomática rápida, como son los AINE y los analgésicos.
- Fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA): sulfato de glucosamina, condroitín sulfato y diacereína.

3. Tratamiento intraarticular: su objetivo es tratar los síntomas a corto y medio plazo mediante la reducción mantenida del dolor, la conservación de la movilidad y la reducción de la incapacidad funcional.

Intervención	Nivel de evidencia	Fortaleza de la recomendación
Analgésicos		
Paracetamol	1B	A
Opiáceos	1B	B
AINE		
AINE convencionales	1A	A
COX IB	1B	A
SYSADOA		
Sulfato de glucosamina	1A	A
Sulfato de condroitina	1A	A
Diacereína	1B	B
Ác. Hialurónico	1B	B
Corticoides	1B	A
Lavados	1B	B

Figura 1. Ácido hialurónico. Nivel de evidencia y grado de recomendación del tratamiento de la artrosis.

Existen distintas formas de realizar el tratamiento intraarticular: mediante lavados intraarticulares, mediante la inyección intraarticular de corticoides o bien mediante la inyección intraarticular de ácido hialurónico.

El objetivo fundamental de este tipo de tratamiento es el control de la enfermedad a medio plazo intentando retardar la progresión de la degeneración del cartílago articular de la rodilla.

En la figura 1 se expresan los niveles de evidencia científica y el grado de recomendación de las distintas modalidades de tratamiento de la artrosis.

En 1934, Meyer y Palmer aislaron el polisacárido ácido hialurónico del humor vítreo de ojos de bovino, encontraron una sustancia que contenía varios residuos de azúcar, uno de los cuales era el ácido urónico. Los autores propusieron la denominación «ácido hialurónico» que se formó de la unión del término hialoide más el de ácido urónico.

El ácido hialurónico posee una estructura química muy sencilla: se trata de una unidad disacárida que contiene ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. Estos 2 se unen para formar una molécula polisacárida lineal y uniforme. En la figura 2 se muestra la estructura química del ácido hialurónico. La letra n designa el número de unidades disacáridas repetidas.

La estructura química siempre idéntica del ácido hialurónico tiene gran importancia desde el punto de

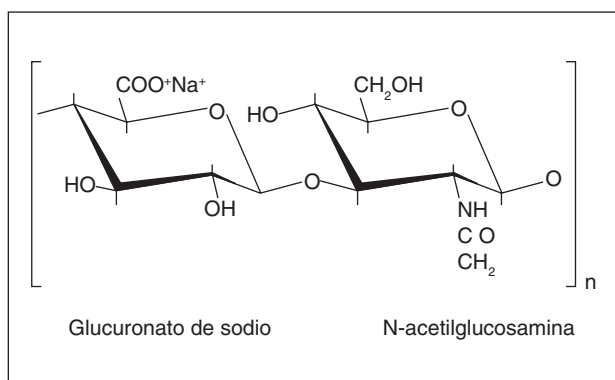


Figura 2. Estructura química: ácido hialurónico.

vista biológico: es una molécula uniforme, lineal y no ramificada, compuesta por múltiples unidades disacáridas idénticas. La única diferencia entre las preparaciones de ácido hialurónico es la longitud y el tamaño de cada una de las moléculas.

En los tejidos sanos, el peso molecular del ácido hialurónico suele estar comprendido entre 5 y 10 millones, si bien en algunos tejidos o especies, en particular en los tejidos patológicos, el peso molecular puede ser inferior, en torno a 1 millón.

FUNCIONES

El ácido hialurónico es un componente importante del espacio extracelular que interviene en el mantenimiento de la correcta estructura y función de los tejidos mediante las siguientes acciones¹⁶:

- Es un componente de la matriz del cartílago, manteniendo su estructura viscoelástica.
- Es el responsable de la viscoelasticidad del líquido sinovial. Sus funciones principales en el líquido sinovial son las de actuar como lubricante y amortiguador permitiendo la movilidad y acentuando la integridad y protección articular.

En la artrosis nos vamos a encontrar con una serie de cambios en el líquido sinovial que son secundarios tanto a la inflamación como al propio daño del cartílago; estos cambios se caracterizan por: a) se produce una importante reducción del volumen intraarticular; b) una reducción de la concentración de ácido hialurónico que es secundario al proceso de inflamación que acelera su degradación, y c) un aumento de las moléculas de bajo peso molecular de ácido hialurónico.

Todos estos procesos producen una pérdida de las funciones de lubricación y protección del ácido hialurónico, repercutiendo en un mayor daño del cartílago con el consiguiente aumento del dolor y una menor movilidad. Por ello, el objetivo del ácido hialurónico inyectado dentro de la articulación va a ser el de intentar restaurar las propiedades reológicas de la articulación, normalizando el metabolismo y dando protección, lubricación y estabilidad a dicha articulación¹⁷.

DOSIS Y PAUTA DE TRATAMIENTO

En la administración intraarticular del ácido hialurónico es obligatorio el cumplimiento de una serie de normas, tales como¹⁸:

- Es necesario llevar a cabo dicha inyección intraarticular siguiendo todas las normas de asepsia.
- Si previo a la administración del ácido hialurónico existe un derrame intraarticular, es necesario proceder a su eliminación antes de la administración del ácido hialurónico.
- En aquellos pacientes en que exista un proceso inflamatorio es necesario que procedamos a su control.
- Una vez realizada la administración intraarticular es obligatorio dejar la articulación en reposo las 24-48 h después de dicha administración.

Es necesario que conozcamos que el ácido hialurónico convencional presenta una serie de problemas, de los cuales los más importantes son:

- Su vida media corta, lo que conlleva una corta permanencia en líquido sinovial después de su administración intraarticular. La vida media del ácido hialurónico convencional se sitúa entre un mínimo de horas hasta un máximo de 9 días^{19,20}.
- No es posible inyectar más de 3 ml en cada una de las administraciones intraarticulares y tampoco es factible proceder a una mayor concentración del ácido hialurónico.
- Todo ello hace que sea necesario el repetir la administración del ácido hialurónico con una periodicidad aconsejada de 1 vez/semana, variando según la situación del paciente entre las 3 a 5 infiltraciones seguidas²¹. Es necesario volver a valorar al paciente a las semanas 8-12 después de las infiltraciones.

Es necesario tener en cuenta que cuando existe un proceso artrósico se va a producir una degradación más rápida del ácido hialurónico, debido, sobre todo, al efecto inflamatorio existente en la articulación.

También debemos tener presente la posibilidad de que aparezcan una serie de efectos secundarios indeseables, tales como: a) reacciones locales o alérgicas al producto; este problema puede aparecer en el 20% de los pacientes y principalmente se debe a los anestésicos locales utilizados; b) en un 3% de los pacientes pueden aparecer derrames articulares o sinovitis; c) infecciones locales o lesiones en el cartílago, si bien estas complicaciones son muy raras, y d) también son muy infrecuentes las lesiones por desprendimiento de la aguja dentro de la articulación así como los sangrados²².

En resumen, el ácido hialurónico convencional tiene una serie de limitaciones que van a repercutir en²³:

- Un menor tiempo de permanencia dentro de la articulación, con la consiguiente disminución del beneficio terapéutico que estamos buscando.
- Ello produce la necesidad de un mayor número de inyecciones intraarticulares, con la consiguiente repercusión económica secundaria tanto a la necesidad de un mayor número de visitas médicas, a la mayor necesidad de controles por parte de la enfermería y al consumo de mayor cantidad de material quirúrgico para proceder a la administración del fármaco.
- De todo lo anterior se deducen una serie de desventajas para el paciente, entre las que podemos destacar:
 - Un mayor riesgo de que aparezcan infecciones o efectos locales en el lugar de la administración del fármaco.
 - Como consecuencia directa de esta situación, se produce una disminución en la calidad de vida del paciente secundaria a la necesidad de un mayor número de desplazamientos, un mayor número de inyecciones, etc.
 - Un mayor tiempo de espera para que el paciente pueda ser atendido y tratado.
 - Esto da lugar a un mayor consumo de analgésicos, de AINE y de protectores gástricos.
 - Existencia de un mayor riesgo de que el paciente pueda presentar problemas secundarios por la administración prolongada de dichos fármacos.

ÁCIDO HIALURÓNICO ESTABILIZADO DE ORIGEN NO ANIMAL

Este ácido hialurónico estabilizado es un producto obtenido por biotecnología avanzada mediante la fermentación bacteriana. Esta tecnología se conoce con las siglas inglesas NASHA, cuyo significado es el de ácido hialurónico estabilizado no animal.

Esta tecnología NASHA nos permite crear una red tridimensional estable con una serie de ventajas, tales como²⁴:

- Incrementar la vida media del ácido hialurónico, pasando de 1-9 días hasta las 4 semanas.
- Incrementar la concentración del ácido hialurónico; se ha conseguido pasar de una concentración de 10 mg/ml a otra concentración de 20 mg/ml.
- Incrementar la cantidad de ácido hialurónico que se puede administrar hasta los 3 ml por inyección.
- Incrementar la resistencia a la degradación.

FARMACOCINÉTICA

Se ha llevado a cabo un estudio mediante la administración intraarticular de ácido hialurónico estabilizado en la rodilla en 6 pacientes sanos y se han obtenido los siguientes resultados: a) un aumento del volumen de la articulación; tras la inyección éste aumenta unos 3 mm de diámetro; b) después de la inyección se produce una difusión homogénea del fármaco por toda la cavidad articular; esto se ha podido demostrar mediante la realización de resonancia magnética (Fig. 3), y c) un mayor tiempo de duración del fármaco en el espacio articular, si lo comparamos con los otros ácidos hialurónicos no estabilizados (Fig. 4).

A diferencia del ácido hialurónico estabilizado en estudios realizados en animales los demás ácidos hialurónicos han demostrado que tienen una vida media corta; entre un mínimo de unas horas hasta un máximo de 9 días. Como consecuencia de esta vida media corta el ácido hialurónico sólo permanece unos días en el interior de la articulación y, por ello, es necesaria su administración continuada durante varias semanas (normalmente, entre 3 a 5 semanas) para poder obtener una concentración adecuada de ácido hialurónico dentro de la articulación^{25,26}.

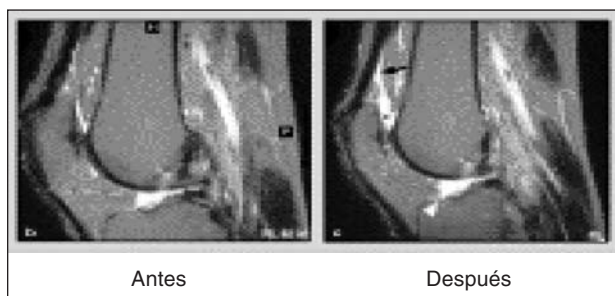


Figura 3. Estudio de farmacocinética. Distribución homogénea.

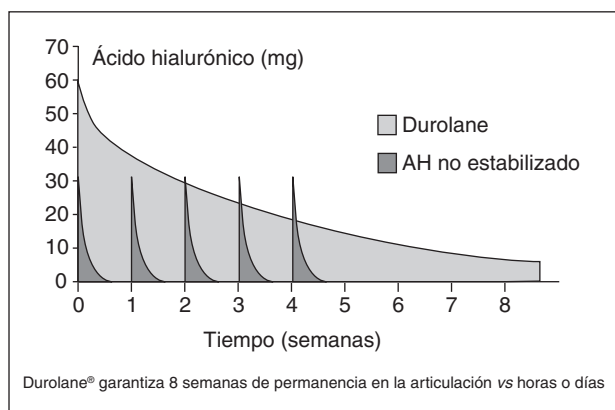


Figura 4. Comparativa. Duración de AH en espacio articular en comparación de Durolane® vs otros ácidos hialurónicos no estabilizados.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica del ácido hialurónico estabilizado se ha demostrado mediante una serie de estudios llevados a cabo mediante la administración intraarticular en pacientes que presentaban artrosis de rodilla o de cadera.

A. Estudios clínicos realizados en rodilla. Existen 2 estudios clínicos realizados en artrosis de rodilla; un estudio abierto y otro controlado con placebo.

1. Estudio abierto realizado en pacientes con artrosis de rodilla²⁷.

En este estudio multicéntrico se incluyeron un total de 103 pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla con una edad superior a los 50 años. Se incluyó a todos los pacientes con artrosis de rodilla, independiente del estadio en el que estuvieran y que éste estuviese confirmado por radiología o por artroscopia.

A todos los pacientes se les administró una dosis de ácido hialurónico estabilizado (en 25 pacien-

tes se infiltró en ambas rodillas), administrándose a un grupo de 53 pacientes una segunda inyección de ácido hialurónico estabilizado (Durolane) a los 6 meses de la primera con el fin de hacer una comprobación de su tolerabilidad.

Los parámetros que se valoraron en cuanto a la eficacia han sido: la mejoría del dolor de la rodilla medido mediante una escala analógica visual (VAS) así como el grado de rigidez de la articulación de la rodilla.

Resultados: se obtuvieron reducciones significativas en la intensidad del dolor tanto después de la 1.^a como de la 2.^a inyección de Durolane. También se encontró una reducción significativa en el número de rodillas que presentaban rigidez después de la 1.^a inyección.

2. Estudio controlado con placebo en pacientes con artrosis de rodilla²⁸.

En este estudio se incluyó un total de 347 pacientes con artrosis, de ellos un total de 216 pacientes presentaban artrosis de rodilla y los 130 restantes presentaban un cuadro generalizado de artrosis. El estudio se realizó entre los años 2001-2002 y se llevó a cabo bajo la fórmula de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.

A todos los pacientes se les infiltró en la rodilla, bien una inyección intraarticular de ácido hialurónico estabilizado (Durolane) o bien de suero fisiológico.

Valoraciones: se han valorado los cambios que se han producido en: a) la intensidad del dolor mediante la aplicación de la escala WOMAC (que valora la intensidad del dolor mediante 5 puntos: ningún dolor, leve, moderado, grave y severo); b) el dolor secundario a la realización de determinados ejercicios mediante la aplicación de una escala con 5 puntos (caminar en terreno llano, subir y bajar escaleras, durante la noche en la cama, en diferentes posiciones y sentado); c) el nivel existente de rigidez articular, y d) el tiempo de duración del efecto analgésico.

Resultados: se alcanzó una respuesta positiva según la aplicación de la escala WOMAC en el 29% del total de los pacientes incluidos en el estudio a la semana 2 después de la inyección intraarticular; este porcentaje fue aumentando hasta llegar a los 6 meses de seguimiento, alcanzándose la máxima respuesta (en 37% de los pacientes) a la semana 6 postinyección. A pesar de ello, los resultados no fueron significativos respecto al placebo, y ello debido fundamentalmente a que el 38% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban

un cuadro de artrosis generalizada y no una artrosis de rodilla; esto hizo muy difícil que se pudiese analizar de una forma exclusiva la presencia de dolor sólo en la rodilla.

En cambio, en aquellos pacientes que presentaban sólo artrosis de rodilla se observó una alta respuesta positiva en el 42,1% de los pacientes a la semana 6 después de la inyección y en el 30% de los pacientes a los 6 meses. En estos pacientes las diferencias encontradas respecto al grupo placebo sí fueron significativas a la semana 6 postinyección.

En este estudio también se comprobó que la eficacia clínica del Durolane, es decir, el alivio del dolor, se mantenía durante un tiempo de 6 meses (Fig. 5).

Por lo tanto, las conclusiones a las que se llega en este estudio son las siguientes:

- El Durolane fue superior significativamente al placebo cuando se administró en pacientes con artrosis de rodilla, a la semana 6 postinyección.
- El Durolane mantiene su eficacia analgésica pasados 6 meses después de su administración.
- El Durolane demostró que actuaba como un fármaco seguro y bien tolerado.

B. Estudios clínicos realizados con ácido hialurónico estabilizado (Durolane) en artrosis de cadera.

- Se ha realizado un estudio abierto en pacientes con artrosis de cadera²⁹; en este estudio se ha incluido un total de 31 pacientes con artrosis de cadera que presentaban un dolor mínimo de 7 puntos medido en la escala WOMAC y con un tiempo de evolución superior a los 3 meses antes de iniciar el estudio.

El objetivo principal de este estudio fue valorar su eficacia en cuanto a la disminución del dolor basal que presentaban los pacientes y como objetivo secundario el hacer una valoración de su repercusión sobre la movilidad del paciente.

El estudio se realizó mediante la administración intraarticular de una dosis de ácido hialurónico estabilizado en la cadera; esta inyección se llevó a cabo en quirófano y bajo control radiológico. Se administró una dosis de Durolane (3 ml) en el interior de la articulación de la cadera; dicha administración se llevó a cabo con anestesia local y con contraste radiológico para comprobar la localización correcta de la articulación.

Resultados: los resultados de este estudio han sido muy positivos, obteniéndose un índice de respuesta positiva en el 50% de los pacientes a

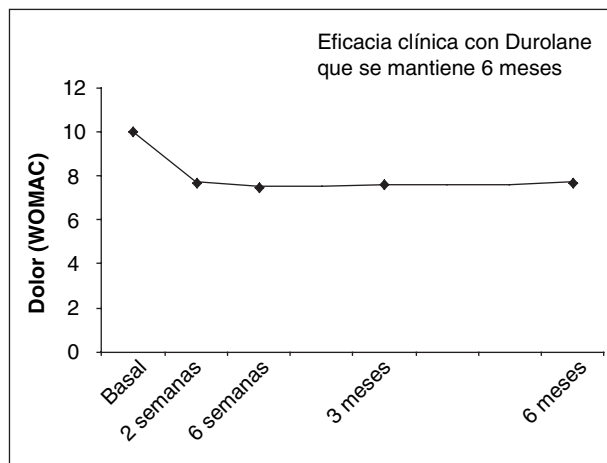


Figura 5. Eficacia clínica en articulación de rodilla (Altman RD. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12:642-9).

la semana 2 de la administración y en el 54% de los pacientes a los 3 meses postinyección. La mejoría encontrada ha sido evidente en todos los parámetros que se han estudiado, lo que demuestra la eficacia clínica del Durolane hasta 3 meses después de su administración.

También se procedió a un control de los pacientes pasados 11 meses de la administración de Durolane, observándose que los resultados positivos se mantenían en casi todos los pacientes (Fig. 6).

CONCLUSIONES SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA

A la vista de los resultados obtenidos con la administración intraarticular de ácido hialurónico estabilizado se puede afirmar que:

- Se consigue un alivio significativo en la intensidad del dolor basal que presentan los pacientes.
- Se disminuye, también de una forma significativa, la rigidez articular inicial de los pacientes.
- Como consecuencia directa de las 2 premisas anteriores, se consigue una mejoría significativa en la funcionalidad de los pacientes.

RESUMEN DE LAS PROPIEDADES DEL ÁCIDO HIALURÓNICO ESTABILIZADO

Las ventajas principales del ácido hialurónico estabilizado son las siguientes:

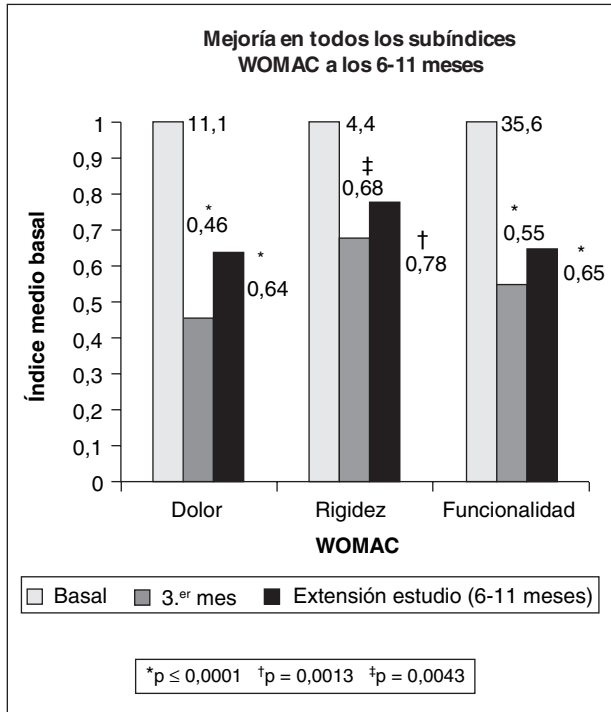


Figura 6. Eficacia clínica en articulación de cadera (Berg P. *Clinical and Experim Rheum* 2004;22:300-6).

- Sólo se necesita administrar una sola inyección por cada ciclo de tratamiento.
- El ácido hialurónico estabilizado se consigue mediante la tecnología NASHA.
- Éste es un producto resultante de la biofermentación avanzada.
- El ácido hialurónico estabilizado es un producto autorizado por la FDA y por la CE que en estos momentos tiene 2 indicaciones aprobadas: artrosis de rodilla y de cadera.
- El ácido hialurónico estabilizado nos facilita tanto el tratamiento como el seguimiento de los pacientes, consiguiendo disminuir los costes asistenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benito Ruiz P, Monfort Faure J. Etiopatogenia, clasificación y epidemiología de la artrosis. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Editorial Panamericana 2000; p. 463-75.
2. Scott JC, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC, Badia-Llach X. Epidemiology and economic consequences of osteoarthritis. En: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editores. Osteoarthritis, clinical and experimental aspects. Berlín: Springer-Verlag; 1999. p. 20-52.
3. Gardner D. The nature and causes of osteoarthritis. *Br Med J* 1983; 286:418-24.
4. March LM, Bachmeier CJ. Economics of osteoarthritis: a global perspective. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:817-34.
5. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
6. Hinton R, Moody RL, Davis AV, Thomas SF. Osteoarthritis diagnosis and therapeutic considerations. *Am Fam Physician* 2002;65:841-8.
7. Murray CJL, López AD. The global burden of disease. Ginebra: World Health Organisation; 1997.
8. Cooper C. Epidemiology of osteoarthritis. En: Klippel JH, Dieppe PA, editores. *Rheumatology*. 2.ª ed. Londres: Mosby; 1998. p. 1-20.
9. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940-3.
10. Felson DT. Osteoarthritis new insights. Part 1. The disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133:637-9.
11. Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN, Valle G, Morgan TP, Rejeki WJ. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1062-72.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-501.
13. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-6.
14. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
15. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannworth B, Bijlsma JW. EULAR recommendations for 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* 2000;59:936-44.
16. Balazs E, Denlinger J. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20:3-9.
17. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JL, Siminovitch KA, Wade JP. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:213-25.
18. Peyron JG. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state of the art review. *J Rheumatol* 1993;20:10-5.
19. Brown TJ, Laurent UBG, Fraser JRE. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of rabbit. *Exp Physiol* 1991;76:125-34.
20. Band P, Goldman A, Borbone A. Intra-articular distribution and residence time of hylan polymers. *Materials Research Society. Spring Meeting. San Francisco 1995 [abstract 433]*.
21. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:769-94.
22. Kotz R, Kolarz G. Intra-articular hyaluronic acid: duration of effect and results of repeated treatment cycles. *Am J Orthop* 1999;29:5-7.
23. Hamburger MI, Lakhanpal S, Moar PA, Oster D. Intra-articular hyaluronans: a review of product-specific safety profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:296-309.
24. Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of cross-linked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:16-8.
25. Lindqvist U, Tomachev V, Kairemo K, Astrom G, Jonsson E, Lundqvist H. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:603-13.
26. Agerup B, Wik O. NASHA: Monografía. Q-Med AB. Uppsala (Suecia) 2001.
27. Akermark C, Berg P, Bjorman A. Non-animal stabilised hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee, a tolerability study. *Clin Drug Invest* 2002;22:157-66.
28. Altman MD. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12:642-9.
29. Berg P, Olsson U. Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Clin Exp Rheumatology* 2004;22:300-6.