

# Aplicaciones clínicas y efectos terapéuticos de la viscosuplementación en la artrosis de rodilla

ALONSO CARRO, G., y VILLANUEVA BLAYA, P.  
Servicio de Traumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**RESUMEN:** El ácido hialurónico es un componente del líquido sinovial que juega un importante papel en la homeostasis articular. Contribuye a una adecuada lubrificación, actúa como amortiguador de la transmisión de cargas a través de las superficies articulares y otorga propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas al líquido sinovial. En la artrosis su peso molecular y concentración están disminuidas. Esto ha llevado a pensar que la administración de productos derivados del ácido hialurónico puede restaurar los parámetros anteriormente citados hasta alcanzar niveles normales, lo cual puede tener efectos terapéuticamente beneficiosos. Este tratamiento se conoce con el nombre de viscosuplementación. Dentro de la comunidad científica existen diversas opiniones, que van desde el escepticismo hasta la aceptación. Son necesarios más estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego y con grupo control antes de considerar la viscosuplementación con ácido hialurónico como un tratamiento efectivo para la artrosis de rodilla. Para los clínicos no es suficiente que los resultados sean estadísticamente significativos, es más importante que éstos sean clínicamente relevantes.

**PALABRAS CLAVE:** *Artrosis. Ácido hialurónico. Viscosuplementación.*

La artrosis es la afección musculoesquelética más prevalente entre la población. La artrosis primaria es más frecuente que la secundaria y en ella no se reconoce ninguna alteración que predisponga a su desarrollo. Se estima que

## Clinical application and therapeutic effects of viscosupplementation in knee arthrosis

**ABSTRACT:** Hyaluronic acid is a component of the synovial fluid that plays an important role in articular homeostasis. It contributes to ensuring adequate lubrication, acts as a shock absorber for the transmission of loads over the articular surfaces, and endows the synovial fluid with anti-inflammatory and antinociceptive properties. In arthrosis, its molecular weight and concentration are reduced. This has lead to the idea that the administration of products derived from hyaluronic acid can restore the parameters cited to normal levels, which may have beneficial therapeutic effects. This treatment is known as viscosupplementation. The scientific community has received this idea with opinions ranging from skepticism to acceptance. More prospective, randomized, double-blind, controlled studies are needed before viscosupplementation with hyaluronic acid can be considered an effective treatment for knee arthrosis. For clinicians it is not enough that results be statistically significant, it is even more important that they be clinically relevant.

**KEY WORDS:** *Arthrosis. Hyaluronic acid. Viscosupplementation.*

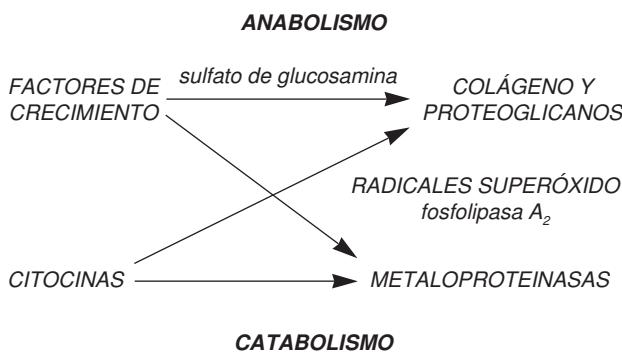
entre el 25 y el 30% de los individuos de edades comprendidas entre 45 y 64 años, y más del 85% de los mayores de 65 años, presentan signos radiológicos de artrosis<sup>1,2</sup>. La artrosis es consecuencia del catabolismo progresivo de los componentes de la matriz del cartílago articular, debido a un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de los mismos (Fig. 1). La degradación de la matriz se lleva a cabo, en parte, por enzimas llamadas metaloproteínasas secretadas por los condrocitos. Las citoquinas, producidas también por los condrocitos y fibroblastos sinoviales, aumentan en la artrosis<sup>3,4</sup>.

El descenso relativo de los proteoglicanos altera la afi-

---

*Correspondencia:*

Dr. GUSTAVO ALONSO CARRO  
Servicio de Traumatología (planta 5.<sup>a</sup>).  
Hospital Universitario La Paz.  
P.<sup>o</sup> de la Castellana, 261. 28045 Madrid.

Figura 1. Mecanismo etiopatogénico de la artrosis<sup>3,4</sup>.

nidad de la matriz extracelular por el agua y, en este sentido, la capacidad de ésta para que fluya en la cavidad articular. Estos cambios estructurales repercuten en la viscoelasticidad, y tienen un impacto negativo en las propiedades biomecánicas del cartílago articular y del líquido sinovial, haciendo al cartílago vulnerable a la compresión, tensión y cizallamiento que ocurren durante el movimiento<sup>4</sup>.

Aunque los cambios iniciales se producen en el cartílago hialino, se van a afectar de forma secundaria las estructuras próximas: membrana sinovial, cápsula articular y hueso subcondral. Clínicamente, la artrosis se manifiesta por dolor, rigidez y limitación de la movilidad. Existen muchas opciones terapéuticas para el manejo de la artrosis, como son medidas físicas (pérdida de peso), tratamiento farmacológico (analgésicos, antiinflamatorios), inyección intraarticular de esteroides, tratamiento rehabilitador, desbridamiento artroscópico, osteotomías y sustitución protésica de la articulación. La viscosuplementación es un tratamiento alternativo para pacientes con artrosis sintomática. En este artículo de revisión, analizaremos los conceptos más actuales del papel que juega el ácido hialurónico intrarticular en el tratamiento de la artrosis de rodilla<sup>5</sup>.

## PROPIEDADES DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico es una cadena de polisacáridos, constituida por unidades repetidas de disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico. Los sinoviocitos tipo B lo sintetizan y secretan a la cavidad articular<sup>6</sup>. La Tabla 1 resume las principales propiedades del ácido hialurónico<sup>7-13</sup>. La mayor parte del ácido hialurónico que se encuentra en la articulación consta de 12.500 unidades de disacáridos que proporcionan a la molécula un peso de aproximadamente  $5 \times 10^6$  daltons (d). Una rodilla sana contiene 2 ml de líquido sinovial, con una concentración de ácido hialurónico de 2,5 a 4,0 mg/ml. En la artrosis dicha concentración se reduce de la mitad a un tercio del valor normal. El tamaño de la molécula también disminuye, así como la interacción entre las moléculas de ácido hialuró-

Tabla 1. Propiedades del ácido hialurónico<sup>7,13</sup>

Viscoelasticidad
Efecto antiinflamatorio
Efecto anabólico
Efecto antiálgico
Condroprotector

nico. Esto se traduce en una pérdida de las propiedades reológicas, una menor densidad dinámica, una alteración de las propiedades elásticas y una disminución del efecto de filtro y barrera del líquido sinovial, que afecta a la nutrición del cartílago. La pérdida de la lubricación produce un aumento de las fuerzas de tensión y ocasiona una disrupción en la malla de tejido colágeno, esencial para la integridad de la superficie articular. La inyección intraarticular de ácido hialurónico debería, teóricamente, contribuir a restaurar las propiedades reológicas del líquido sinovial (viscosidad, elasticidad y concentración de ácido hialurónico), y a proteger del deterioro a la articulación artrosica.

El ácido hialurónico regula diferentes actividades celulares a través de receptores específicos e interacciones con otras moléculas de la matriz extracelular<sup>14</sup>. Se ha identificado un receptor específico de membrana para el ácido hialurónico, perteneciente a la familia de glicoproteínas de adhesión CD44. Permite que las células se unan al ácido hialurónico, que se anclen los agregados de proteoglicanos a la membrana plasmática del condrocito, y juega además un importante papel en el metabolismo del ácido hialurónico<sup>15</sup>. El ácido hialurónico puede ser degradado por un grupo de enzimas denominadas hialuronidasas. Las células del sistema retículo endotelial contienen receptores que se unen a las moléculas de ácido hialurónico, y son, por tanto, determinantes para el catabolismo del ácido hialurónico en sangre<sup>16</sup>.

## Propiedades físicas

El ácido hialurónico posee propiedades viscosas y elásticas, y el que predomine una u otra depende de las fuerzas de cizallamiento aplicadas. Si éstas son elevadas, se produce un aumento de la elasticidad y una disminución de la viscosidad; si son bajas, sucede lo contrario. El ácido hialurónico proporciona al líquido sinovial «propiedades pseudoplásticas», absorbiendo el impacto durante los movimientos rápidos y actuando como lubricante durante los movimientos lentos<sup>7</sup>.

La evaluación directa de la cinética del ácido hialurónico dentro de la sinovial es difícil. Se han desarrollado ensayos con modelos animales para medir la vida media del ácido hialurónico inyectado tanto en articulaciones sanas como artríticas. En ovejas, la vida media intrasinovial fue de 20,8 horas, en comparación con 11,5 horas en articulaciones in-

flamadas<sup>8</sup>.

### Efecto antiinflamatorio

El ácido hialurónico tiene, *in vivo* e *in vitro*, efectos sobre la función de los leucocitos. Éstos incluyen la inhibición de la fagocitosis, adherencia y la estimulación de la mitosis<sup>9,10</sup>. Hay que destacar que dichas propiedades dependen del tamaño molecular del ácido hialurónico<sup>12</sup>. En cambio, las moléculas tanto de alto como de bajo peso molecular no alteran otras funciones leucocitarias como la formación de radicales libres de oxígeno. La administración intraarticular de ácido hialurónico reduce los niveles de mediadores de la inflamación en el líquido sinovial de pacientes con artritis. *In vitro* existen evidencias de que el ácido hialurónico afecta a la liberación de ácido araquidónico de los fibroblastos sinoviales. Esta propiedad depende de la dosis y del peso molecular. El ácido araquidónico extracelular es captado por los leucocitos de la sinovial y es convertido en mediadores de la inflamación, como por ejemplo prostaglandinas y leucotrienos<sup>17</sup>.

### Efecto anabólico

La inyección intraarticular de ácido hialurónico puede afectar a la síntesis de ácido hialurónico estimulando a los fibroblastos sinoviales. En la articulación artrósica se produce ácido hialurónico en una menor proporción que en articulaciones sanas. En el estudio de Smith y Ghosh, se evalúa el efecto de varios preparados comerciales de ácido hialurónico en las articulaciones de pacientes con artrosis<sup>18</sup>. Tanto la concentración como el peso molecular de los mismos son importantes a la hora de estimular «de novo» la producción de ácido hialurónico. Un peso molecular superior a  $5 \times 10^5$  d es más efectivo. Este hallazgo es compartido por otros autores, aunque hay que tener en cuenta que una concentración extracelular excesiva de ácido hialurónico puede tener efectos inhibitorios sobre los fibroblastos sinoviales.

### Efecto analgésico

El efecto antiinflamatorio del ácido hialurónico dentro de la sinovial puede explicar, en parte, algunas de sus propiedades analgésicas. Ghosh ha demostrado un efecto analgésico directo en modelos animales<sup>11</sup>. En dicho estudio, el ácido hialurónico ha sido equiparable a la indometacina en cuanto a la reducción del dolor ocasionado por la administración intraarticular de bradiquininas. El autor concluye que el ácido hialurónico intraarticular modula el dolor mediante dos mecanismos: uno directo, a través de la inhibición de los nociceptores, y otro indirecto, a través de la sustancia P (péptido involucrado en la transmisión de la señal dolorosa).

### Efecto condroprotector

En modelos animales, el ácido hialurónico ha demostrado tener un efecto condroprotector. En artrosis inducidas en perros mediante la sección de ligamento cruzado anterior, se observó un aumento en la producción de la matriz del cartílago, incluyendo al ácido hialurónico<sup>19</sup>. El significado de esta fase de reparación hipertrófica es desconocido, pero puede jugar un papel en la patogénesis de la artrosis. La inyección intraarticular de ácido hialurónico redujo precozmente este fenómeno en estudios en los que se emplean los mismos modelos animales<sup>20</sup>. No obstante hay que decir que a las 12 semanas no se observaron diferencias desde un punto de vista histológico entre la membrana sinovial artrósica de animales tratados y no tratados. En modelos animales de artrosis realizados con ovejas sometidas a una meniscectomía interna o externa, y tras la inyección semanal de cinco dosis de ácido hialurónico de elevado peso molecular ( $2 \times 10^6$ ), se ha comprobado que no se detiene la formación de osteofitos o la lesión del cartílago, aunque mejora la movilidad<sup>21</sup>. Por tanto, los efectos condroprotectores del ácido hialurónico no están aún suficientemente demostrados.

## VISCOSUPLEMENTACIÓN

Consiste en la inyección intraarticular de ácido hialurónico con el fin de restaurar la propiedades elásticas y viscosas del líquido sinovial, y así reconstruir la homeostasis alterada en la articulación artrósica<sup>22</sup>. Es una terapia indicada en pacientes que presentan sintomatología, a pesar de haber instaurado un tratamiento médico farmacológico y rehabilitador. Los pacientes con sobrepeso y con artrosis avanzada, experimentan peores resultados. Los efectos beneficiosos del ácido hialurónico no son permanentes, ya que el problema original continúa existiendo dentro de la articulación. El tratamiento es seguro y efectivo, pero requiere varias inyecciones para ser eficaz, ya que el ácido hialurónico exógeno es eliminado de la articulación<sup>23</sup>.

El uso del ácido hialurónico con fines terapéuticos tuvo lugar a finales de 1960. Se obtuvo de cordón umbilical humano y cresta de gallo, y pudo ser separado en fracciones inflamatorias y no inflamatorias. En modelos animales se demostró que la fracción no inflamatoria del hialuronato sódico era capaz de disminuir la inflamación sinovial y el dolor. Se comenzó a emplear en caballos de carreras con el nombre de Hyalartil-Vet<sup>24</sup>. Las características que una sustancia debe ofrecer para ser utilizada en la viscosuplementación se resumen en la Tabla 2.

El peso molecular del ácido hialurónico fisiológico en la sinovial es aproximadamente  $4-5 \times 10^6$  d. El peso molecular del ácido hialurónico empleado en la viscosuplementación afecta a varias propiedades relacionadas con su me-

**Tabla 2.** Requisitos para que una sustancia pueda ser empleada en la viscosuplementación<sup>24</sup>

Ausencia de inmunogenicidad
Capacidad para difundir de forma pasiva dentro del líquido sinovial
Propiedades reológicas nativas
Vida media prolongada

canismo de acción. Para aumentarlo, se ha desarrollado un proceso de entrecruzamiento de moléculas de ácido hialurónico mediante grupos hidroxilo terminal<sup>25</sup>. La Tabla 3 resume los preparados comerciales de ácido hialurónico de que disponemos hoy en día.

### Efectos adversos

Aunque los preparados de ácido hialurónico se han empleado para el tratamiento de la artrosis de rodilla desde hace 20 años, la experiencia de su utilización ha sido más reciente. La incidencia global de efectos colaterales es de aproximadamente un 1% por inyección, y se recogen en la Tabla 4. Lo más frecuente son las reacciones locales, consistentes en dolor, calor y mínima tumefacción local<sup>26</sup>. No suelen durar más de 1 o 2 días. En un estudio retrospectivo realizado por Puttick, se observaron reacciones locales clínicamente significativas en un 11% de las inyecciones<sup>27</sup>. En una extensa revisión realizada en Canadá con Hylan GF, se detectaron reacciones locales en 42 (2,7%) de 1.537 inyecciones y en 28 (8,3%) de los 336 pacientes en total. De las 42 reacciones, 33 (79%) se resolvieron sin secuelas. Cinco pacientes tuvieron un total de 9 reacciones con secuelas, incluyendo tumefacción residual y dolor intermitente. Curiosamente, la proporción de efectos adversos por inyección fue superior (5,2%) cuando se realizaba un abordaje medial en rodillas parcialmente flexionadas.

En el estudio de Lussier et al no se describen reacciones sistémicas, aunque 28 pacientes tuvieron reacciones locales<sup>28</sup>. En el estudio de Wobig, no se objetivaron reacciones adversas locales, y sólo se describieron reacciones sistémicas transitorias leves en 3 pacientes: picores, calambres y hemorroides, aunque es cuestionable que éstas se deban a la inyección intraarticular de ácido hialurónico<sup>29</sup>. Se ha descrito también algún caso de pseudogota y

**Tabla 4.** Efectos secundarios de la administración del ácido hialurónico intraarticular<sup>26</sup>

Locales
Dolor
Calor
Eritema
Tumefacción local
Otros: condrocalcinosis, pseudogota
Sistémicos
Picores
Hemorroides
Calambres musculares

condrocalcinosis tras la inyección intraarticular de ácido hialurónico<sup>30,31</sup>. Quizá las reacciones adversas mencionadas se deban a la inyección extraarticular accidental, que produciría una reacción local en los tejidos. También se piensa que una inyección técnicamente mal aplicada o la existencia de proteínas contaminadas en preparados de ácido hialurónico, pueden jugar un importante papel. Pacientes alérgicos a aves o proteínas de huevo, pueden tener una reacción al ácido hialurónico, por lo que no son candidatos al tratamiento.

### EFICACIA CLÍNICA

#### Estudios en animales

Una amplia variedad de estudios animales han evaluado la eficacia y seguridad de la viscosuplementación para el tratamiento de la artrosis. En la mayoría de ellos, la artrosis es inducida mediante la resección quirúrgica de estructuras que aceleran los cambios degenerativos. El modelo experimental de Pond-Nuki de artrosis en perros, es un ejemplo. En éste se secciona el ligamento cruzado anterior de la rodilla, produciéndose alteraciones en el cartílago parecidas a las que espontáneamente ocurren en la artrosis tanto en animales como en el hombre<sup>32,33</sup>. Se observa una disminución de la concentración de ácido hialurónico, que se piensa que es responsable de las alteraciones biomecánicas del cartílago artroscópico.

La inyección intraarticular de ácido hialurónico tiene efectos beneficiosos en la preservación del cartílago articular y la membrana sinovial en conejos, ya que disminuye las erosiones, rotura y degeneración en dichos tejidos<sup>34</sup>. Estudios adicionales han demostrado que la administración de ácido hialurónico de alto peso molecular es más efectivo que el de bajo peso molecular<sup>35</sup>. Gosh et al tienen resultados similares en estudios efectuados con ovejas<sup>21</sup>. En el estudio de Armstrong et al sobre los efectos del ácido hialurónico intraarticular en el cartílago y hueso subcondral en ovejas con artrosis de corta evolución, se observó el efecto protector sobre el cartílago y el hueso subcondral<sup>36</sup>.

Gingerich et al evaluaron el efecto del ácido hialurónico

**Tabla 3.** Preparados comerciales disponibles.

	Peso molecular 10 <sup>5</sup> d	Concentración de AH	Régimen de tratamiento	
Synvisc Hylan G-F 20	60	8	Semanal	3
Artzal	6-12	10	Semanal	10
Hyalgan	5-7,3	10	Semanal	6
Orthovisc	>10	15	Semanal	3
Neovisx	5-7,3	10	Semanal	3

co exógeno sobre la función articular de caballos con artrosis. Los resultados eran dosis dependiente, siendo la dosis óptima de 20-40 mg<sup>37</sup>. La administración extraarticular de ácido hialurónico también ha demostrado tener efectos beneficiosos. Gannon obtuvo buenos resultados al administrar 10 mg de hialuronato sódico en el tratamiento de artritis y sinovitis<sup>38</sup>. En contraste con la mayoría de los estudios que mostraban los beneficios de la viscosuplementación en caballos, Pelso et al mostraron que la inyección intraarticular de ácido hialurónico no tenía efectos significativamente beneficiosos<sup>39</sup>. Smith et al observaron que la inyección de ácido hialurónico intraarticular en perros con artrosis no modificaba la evolución de la enfermedad y disminuía de forma significativa la concentración de proteoglicanos en las rodillas afectadas<sup>40</sup>.

## Resultados en ensayos humanos

En 1974, Peyron y Balazs publicaron el primer ensayo clínico de la suplementación con ácido hialurónico como tratamiento de la artrosis en humanos. Cuarenta pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos. Tras 4 meses de seguimiento, la mayoría de los pacientes del grupo que recibió tratamiento presentaba mejoría clínica<sup>41</sup>. Posteriormente, se han desarrollado múltiples estudios no controlados y un número limitado de ensayos controlados acerca de la administración intraarticular de ácido hialurónico.

En los estudios diseñados para valorar la eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de rodilla, se utilizan escalas de valoración estándar del dolor y función articular. Pero también se emplean instrumentos específicos, como el índice de Lequesne o el WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)<sup>42,43</sup>. La escala de Lysholm empleada en el ensayo de Dahlberg et al no es específica de la artrosis, pero se usa con frecuencia en la evaluación de las lesiones ligamentosas de la rodilla<sup>44</sup>. Lo mismo sucede con la escala de Larson utilizada por Graf et al<sup>45</sup>.

Dixon et al encontraron que 11 inyecciones de ácido hialurónico por paciente en un período de 23 semanas, producía una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) del dolor de rodilla, pero no en las actividades de la vida diaria o el dolor mecánico<sup>46</sup>. Dougados et al observaron que el ácido hialurónico era significativamente mejor ( $p < 0,03$ ) que el placebo para aliviar el dolor y mejorar la actividad funcional valorada por el índice de Lequesne<sup>47</sup>.

En un estudio doble ciego, Altman et al encontraron beneficios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) con un preparado de ácido hialurónico en comparación con placebo en un estudio de análisis de eficacia (análisis de los datos de aquellos pacientes que completaron el estudio)<sup>48</sup>. El dolor y la incapacidad valorados mediante el índice WOMAC también demostraba diferencias estadísticamente significativas

**Tabla 5.** Viscosuplementación con ácido hialurónico vs otras modalidades de tratamiento en la artrosis de rodilla

Estudio	Altman et al <sup>48</sup> (1998)	Jones et al <sup>49</sup> (1995)	Graf et al <sup>45</sup> (1993)
Tratamiento	Hyalgan vs naproxeno	AH vs esteroides IA	AH vs MPA IA
Número de pacientes	333	63	60
Diseño del estudio	Multicéntrico doble ciego 26 semanas	Unicéntrico doble ciego 26 semanas	Unicéntrico doble ciego 8 semanas
Resultados	Misma eficacia	Misma eficacia	Beneficio de AH en la escala de Larson

Abreviaturas: IA = intraarticular, AH = ácido hialurónico, MPA = mucopolisacárido ácido.

( $p = 0,041$ ). En un estudio realizado por Scale et al de 12 semanas y 26 de seguimiento telefónico, se observaba una mejoría con Hylan G-F 20. En este ensayo también se comparaba el régimen de administración de tres inyecciones de tratamiento, con dos inyecciones, encontrándose mejoras significativas a favor del primero. En un ensayo de 52 semanas de duración, en el que se administraba ácido hialurónico en pacientes con dolor clínicamente significativo de rodilla, radiografías normales y cambios artrósicos precoces demostrados artroscópicamente, no mostraron beneficios clínicos comparado con el placebo<sup>44</sup>.

El ácido hialurónico también ha sido comparado con otros agentes terapéuticos. En un estudio simple ciego, Graf et al compararon 7 inyecciones de ácido hialurónico con 13 de mucopolisacárido MPA. Había una mejora significativamente superior ( $p < 0,05$ ) en el índice de Larson (principalmente en el alivio del dolor) en el grupo tratado con ácido hialurónico a las 6 semanas, pero no a los 6 meses<sup>45</sup>. En otro estudio, Jones et al demostraron que los corticoides intraarticulares y el ácido hialurónico tenían una eficacia similar<sup>49</sup>. En el estudio realizado por Altman et al se comparó el ácido hialurónico con naproxeno 500 mg 2 veces al día, concluyendo que su eficacia era similar<sup>48</sup>. La Tabla 5 resume los resultados de la viscosuplementación con respecto a otras modalidades terapéuticas.

## CONCLUSIÓN

El principal objetivo del tratamiento de la artrosis es disminuir el dolor y mantener o mejorar la función articular. En los últimos años se han desarrollado numerosos estudios que investigan el potencial de agentes condroprotectores, sustancias que son capaces de aumentar la actividad anabólica de los condrocitos, mientras que, simultáneamente, suprimen los efectos destructivos de las citoquinas en el cartílago. Parece que tales agentes, entre los que se encuentra el ácido hialurónico, permiten reparar el cartílago articular o al

menos, detener su deterioro progresivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lane NE, Thompson JM. Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. *Am J Med* 1997;103(Supl 6):25-30.
2. Hawker G. Update on the epidemiology of the rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:90-4.
3. Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A. Restoration of injured or degenerated articular cartilage. *J Am Acad Orthop Surg* 1994;2:192-201.
4. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Form and function of articular cartilage, in SR Simon (ed): *Orthopaedic Basic Science*. Rosemont, III: American Academy of Orthopaedic Surgeons 1994;56:381-2.
5. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995;11:1541-6.
6. Fraser JRE, Clarris BJ, Baxter EP. Patterns of induced variation in the morphology, hyaluronic acid secretion, and lysosomal enzyme activity of cultured human synovial cell. *Ann Rheum Dis* 1979;38:287-94.
7. Gibbs DA, Merrill EW, Smith KA, Balazs EA. Rheology of hyaluronic acid. *Biopolymers* 1968;6:777-91.
8. Fraser JRE, Kimpton WG, Pierscionek BK, Cahill RNP. The Kinetics of hyaluronan in normal and acutely inflamed synovial joints: Observations with experimental arthritis in sheep. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(6 Suppl 1):9-17.
9. Forrester JV, Balazs EA. Inhibition of phagocytosis by high molecular weigh hyaluronate. *Immunology* 1980;40: 435-46.
10. Hakansson L, Hallgren R, Venge P. Regulation of granulocyte function by hyaluronic acid: In vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion and metabolism. *J Clin Invest* 1980;66:298-305.
11. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: Interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:75-82.
12. Tamoto K, Tada M, Shimada S, Nochi H, Mori Y. Effects of high-molecular-weight hyaluronates on the functions of guinea pig polymorphonuclear leukocytes. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(6 Suppl 1):4-8.
13. Punzi L, Schiavon F, Cavasin F, Ramonda R, Gambari PF, Todesco S. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid. *Clin Esp Rheumatol* 1989;7:247-50.
14. Laurent TC, Fraser Jr, Laurent UB, Engstrom-Laurent A. Hyaluronan in inflammatory joint disease. *Acta Orthop Scand* 1995;66(Supl 266):116-20.
15. Chow G, Nietfeld J, Knudson W. Antisense inhibition of chondrocyte CD44 expression leading to cartilage chondrolysis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1411-9.
16. Laurent TG. Biochemistry of hyaluronan. *Acta Otolaryngol* 1987;(Supl 442):7-24.
17. Tobetto K, Yasui T, Ando T, et al. Inhibitory effects of hyaluronan on [14C] arachidonic acid release from labeled human synovial fibroblasts. *Jpn J Pharmacol* 1992;60:70-84.
18. Smith MM, Gosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987;7:113-22.
19. Adams ME, Brandt KD. Hypertrophic repair of canine articular cartilage in osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection. *J Rheumatol* 1991;18:428-35.
20. Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, Mickler EA. Effect of intraarticular hyaluronan injection in experimental canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:976-85.
21. Gosh P, Read R, Armstrong S, Wilson D, Marshall R, McNair P. The effects of intraarticular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep: I. Gait analysis and radiological and morphological studies. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22(6 Suppl 1):18-30.
22. Simon LS. Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid. Fact or fantasy? *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:345-57.
23. Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of cross-linked hyaluronan hyalan in the treatment of osteoarthritis. *J Rheum* 1993;20(Supl 39):16-8.
24. Rydell N, Balazs EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop* 1971;80: 25-32.
25. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20(Supl 39):3-9.
26. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: State-of-the-art review. *J Rheumatol* 1993;20(Supl 39):10-15.
27. Puttick MPE, Wade JP, Chalmers A, Connell DG, Rangno KK. Acute local reactions after intraarticular hyalan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995;22:1311-4.
28. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Mèdicis R. Viscosupplementation with hyalan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996;23:1579-5.
29. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hyalan G-F 20: A 26 week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998;20:410-23.
30. Luzar MJ. Pseudogout following intra-articular injection of sodium hyaluronate. *Arthritis Rheum* 1998;45:939-41.
31. Maillefert JF, Hirschhorn P, Pascaud F, Piroth C, Tavernier C. Acute attack of chondrocalcinosis after intra-articular injection of hyaluronan. *Rev Du Rheum* 1997;59:3-4.
32. Schiavonato A, Lini E, Guidolin D. Intra-articular sodium hyaluronate injection in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. *Clin Orthop* 1989;241:286-99.
33. Menkes CJ. Intra-articular treatment of osteoarthritis and guidelines to its assessment. *J Rheum* 1994;21(Supl 41):74-6.
34. Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M. Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4:99-110.
35. Sakakibara Y, Miura T, Iwata H. Effect of high molecular weight sodium hyaluronate on immobilized rabbit knee. *Clin Orthop* 1994;299:282-92.
36. Armstrong S, Read R, Gosh P. The effects of intra-articular hyaluronan on cartilage and subchondral bone changes in a ovine model of early osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1998;11:205-13.
37. Gingerich DA, Auer J, Fackelman G. Effect of exogenous hyaluronic acid on joint function in experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 1980;41:231-3.
38. Gannon Jr. Clinical experiences with intravenous use of sodium hyaluronate in racing greyhounds. *Aust Vet J* 1998;76: 474-5.
39. Pelso JG, Stick J, Caron J, Peloso P, Soutas-Little R. Effects of hyalan on amphotericin-induced carpal lameness in equids. *Am J Vet Res* 1993;54:1527-34.

40. Smith GN, Myers S, Brandt K, Mickler E. Effect of intra-articular hyaluronan injection in experimental canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:976-85.
41. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)* 1974;22:731-6.
42. Lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. *J Rheumatol* 1991;18(Supl 27):16-8.
43. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC. A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1998;15:1833-40.
44. Dahlberg L, Lohmander LS, Ryd L. Intraarticular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain: A one-year double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1994;37:521-8.
45. Graf J, Neusel E, Schneider E, Niethard FU. Intra-articular treatment with hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee joint: A controlled clinical trial versus mucopolysaccharide polysulfuric acid ester. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:367-72.
46. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalactin) in osteoarthritis of the knee: a one year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:97-103.
47. Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EBD. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Cr Med Res Opin* 1988;11:205-13.
48. Altman RD, Moskowitz R, Hyalgan Study Group. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2203-12.
49. Jones AC, Patrick M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:269-73.