

# El ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis

J. Monfort<sup>a</sup> y P. Benito<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Osteoarthritis Research Unit. Centre de Recherche du CHUM. Centre Hospitalier de l'Université de Montréal-Hôpital Notre-Dame. Montreal. Quebec. Canadá.

<sup>b</sup>Servicio Reumatología del IMAS. Hospital del Mar. Barcelona. España.

El ácido hialurónico (AH) es un glucosaminoglucano compuesto de disacáridos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina, presente a altas concentraciones en el tejido conectivo de los mamíferos. En la artrosis (AO), la longitud y la concentración del AH se hallan disminuidas. A principios de los años setenta empezaron a utilizarse las inyecciones intraarticulares de AH con el fin de restaurar las propiedades reológicas del líquido sinovial. Sin embargo, a pesar de su amplia utilización en clínica, numerosas cuestiones sobre su mecanismo de acción y sus propiedades como fármaco continúan sin esclarecerse. La revisión de la literatura médica realizada en este artículo pone de manifiesto las propiedades del AH como modificador lento de los síntomas en la artrosis (SYSADOA) y, a su vez, evidencia la no existencia de suficientes estudios que permitan calificarlo como fármaco modificador de la estructura (DMOAD). El AH posee una amplia variedad de mecanismos de acción que van desde su interacción con los mecanismos nociceptivos del dolor hasta su capacidad para modular la homeostasis de la matriz extracelular. A pesar de que el AH de bajo peso molecular presenta un mejor perfil de seguridad y se muestra ligeramente superior en los estudios *in vitro* y de experimentación animal, los ensayos clínicos que valoran la eficacia del fármaco no aportan la suficiente evidencia para aconsejar el uso del AH de un determinado peso molecular en detrimento del resto.

**Palabras clave:** Hialurónico Hialuronato. Viscosuplementación. Ácido hialurónico. Artrosis.

## Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis

Hyaluronic acid is a glycosaminoglycan composed of disaccharides of glucuronic acid and

N-acetylglucosamine. It is present at high concentrations in mammalian connective tissues. Since the length and concentration of HA decrease in osteoarthritis (AO), intraarticular HA injections began to be used in the early 1970s to restore the rheological properties of synovial fluid. Despite the widespread use of HA, many questions about its mechanism of action and properties remain to be clarified. A literature review presented in this article reveals that HA is a symptomatic slow-acting drug in osteoarthritis (SYSADOA) and that there is insufficient evidence to qualify it as a disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD).

HA is involved in many mechanisms of action ranging from interaction with mechanosensitive articular pain receptors to its ability to modulate extracellular matrix homeostasis. Although low molecular weight HA has a better safety profile and is slightly superior in *in vitro* studies and animal experimentation, clinical trials evaluating the efficacy of the drug show insufficient evidence to enable one type of HA to be recommended in preference to any other.

**Key words:** Hyaluronan. Hyaluronate. Viscosupplementation. Hhyaluronic acid. Osteoarthritis.

## Introducción

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido de elevado peso molecular formado por una larga cadena de disacáridos ( $\beta$ -D- glucuronil- $\beta$ -D-N- acetilglucosamina)<sup>1</sup>. Es un componente mayor del líquido sinovial y del cartílago<sup>2</sup> y desempeña un papel esencial en el funcionamiento de la articulación<sup>1</sup>. Su uso en clínica fue propuesto después de determinar que la concentración de AH se encontraba reducida y su longitud era menor en el líquido sinovial de los pacientes artrósicos<sup>1,3</sup>. Los estudios preliminares fueron realizados por Peyron y Balazs<sup>4</sup> a comienzos de los años setenta y fue precisamente Balazs quien a principios de los años noventa introdujo el concepto de viscosuplementación<sup>5</sup>. Este concepto se basa en la hipótesis de que las inyecciones intraarticulares de AH pueden ayudar a restaurar la viscoelasticidad del líquido sino-

Correspondencia: Dr. P. Benito.

Servicio Reumatología del IMAS. Hospital del Mar.

Passeig Marítim, 25. 08003 Barcelona. España.

Correo electrónico: pbenito@imas.imim.es

Manuscrito recibido 6-6-2005 y aceptado el 13-6-2005.

vial y promover la síntesis endógena de AH de un peso molecular más elevado y posiblemente más funcional; de este modo finalmente se reduciría el dolor y se mejoraría la función articular<sup>2</sup>. La eficacia del remplazo del líquido sinovial patológico por una solución elastodensa de AH depende de las propiedades físicas de la solución utilizada y de su permanencia en la articulación<sup>1</sup>. Basados en este principio, se han desarrollado diferentes preparaciones de AH, que pueden dividirse en 2 categorías: bajo peso molecular ( $500.000-2 \times 10^6$  Da) y alto peso molecular (*crosslinked* HA,  $6-7 \times 10^6$  Da)<sup>2</sup>. Los diferentes tipos de AH han sido probados en ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo<sup>6-10</sup>, y posteriormente comparados con las inyecciones intraarticulares de corticoides<sup>11-14</sup> y con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>15</sup>.

Sin embargo, y a pesar que inicialmente los estudios se dirigieron hacia los aspectos clínicos, en los últimos años la comunidad científica ha fijado el interés de la molécula en sus interacciones con los diversos componentes del cartílago, la membrana sinovial y el hueso subcondral<sup>16-19</sup>.

Finalmente, se ha venido insistiendo sobre la posibilidad que el AH actúe no sólo como fármaco capaz de aliviar los síntomas de la artrosis (AO) sino como fármaco modificador de la estructura<sup>20</sup>, en virtud de diferentes estudios tanto en clínica<sup>21,22</sup> como en investigación básica<sup>16-19</sup>.

## El AH y su función en la articulación

El AH es responsable de la viscoelasticidad del líquido sinovial y actúa como lubricante articular ayudando a absorber los diferentes impactos recibidos por la articulación<sup>23</sup>. Sin embargo, en cuanto a polisacáridos se refiere, el líquido sinovial de las rodillas artrósicas posee unas características distintas del de las rodillas sanas. De hecho, en la AO las concentraciones de AH y glucosaminoglucanos del líquido sinovial son menores que en condiciones normales<sup>24</sup>. Los cambios cualitativos y cuantitativos del AH en la AO se han comprobado en experimentos realizados en sinoviocitos de conejo, donde se demostró que la interleucina (IL)-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , citocinas que poseen un efecto deletéreo sobre el cartílago, son capaces de estimular la AH sintetasa, lo que en el contexto de un proceso inflamatorio conducirá a la acumulación y posterior fragmentación del AH<sup>25</sup>. En distintos estudios se ha descrito, a su vez, que el AH exógeno administrado en forma de inyección intraarticular es capaz de estimular la producción de AH endógeno<sup>26</sup>. A principios de la década de los noventa diferentes artículos pusieron de manifiesto la importancia del receptor CD44 en el mecanismo de acción del AH. En concreto, el AH del líquido sinovial se une a los condrocitos a través del re-

ceptor CD44<sup>27,28</sup> y cuando se suprime la expresión de CD44 en el cartílago bovino se constata una pérdida prácticamente completa de proteoglucanos (PG)<sup>29</sup>. La misma pérdida se observa cuando se usan pequeños fragmentos de AH para bloquear la unión de AH al receptor CD44<sup>28</sup>. Finalmente, la adhesión de AH al receptor CD44 ha demostrado mediar la proliferación de condrocitos y modular su función<sup>30</sup>.

## Mecanismo de acción

### Mecanismos nociceptivos

En la AO las terminales nerviosas de la articulación producen descargas espontáneas y son sensibles a movimientos habitualmente no dolorosos. De hecho el fenómeno inflamatorio que tiene lugar en determinadas fases del proceso artrósico influye en la excitabilidad de los nociceptores articulares<sup>31,32</sup>.

Parte de las propiedades analgésicas del AH pueden explicarse en función de este modelo. Gomis et al<sup>33</sup> demostraron que los impulsos nerviosos evocados por la movilización de una rodilla inflamada podían reducirse de forma significativa mediante la administración intraarticular de hylano GF-20. En esta misma línea, Peña et al<sup>34</sup> sugerían en un artículo que el efecto analgésico de las inyecciones de AH debía su capacidad para reducir la sensibilidad de los canales iónicos de las terminales nerviosas nociceptivas, a los diferentes estímulos mecánicos. En un intento por averiguar los mecanismos bioquímicos relacionados con el AH y la nocicepción, Aihara et al<sup>35</sup> observaron en un modelo murino que el AH mejoraba de manera dependiente de la dosis la deambulacion en animales en los que se había inducido una AO. Los autores argumentaban que este efecto podía deberse, en parte, a la capacidad de AH de atenuar la síntesis de PGE<sub>2</sub> y bradícina<sup>35</sup>. El AH por otra parte tiene un efecto sobre la sustancia P, molécula involucrada en los mecanismos de producción del dolor. En concreto, el AH ha demostrado inhibir la permeabilidad vascular inducida por esta sustancia<sup>36</sup>.

### Efecto del ácido hialurónico en la matriz extraarticular

#### *Efecto del ácido hialurónico en la síntesis de proteoglucanos*

Diferentes estudios han demostrado que el AH inhibe la degradación y estimula la síntesis de PG del cartílago. Existen diversos modelos que permiten analizar este fenómeno<sup>31</sup>. Así, el AH incrementa la síntesis de PG en el cartílago articular equino<sup>37</sup> y los condrocitos de conejo<sup>38</sup>. Del mismo modo, el AH inhibe el efecto de-

letéreo de la IL-1 $\beta$  sobre la síntesis de PG, en el cartílago articular bovino<sup>39</sup> y en el cartílago humano procedente de pacientes afectados de AO<sup>40</sup>. El AH, por otro lado, disminuye la liberación de PG al líquido sinovial, procedentes de cartílago de conejo<sup>32,41</sup> y cartílago bovino<sup>42</sup>, así como en cartílago humano<sup>43</sup>. En un modelo algo distinto, el AH demostró bloquear la depleción de PG producida por fragmentos de fibronectina en el cartílago humano<sup>44</sup>. Similares resultados se han obtenido utilizando cartílago bovino<sup>45</sup> y cartílago de conejo<sup>46</sup>.

### *Ácido hialurónico y mediadores de la inflamación*

En presencia de AH, en cartílago canino atrófico se detectó una menor síntesis de TNF- $\alpha$  y su receptor que en los controles no tratados<sup>31,47</sup>.

A su vez, el AH reducía la síntesis de IL-1 $\beta$  en sinoviocitos de conejo en los que se logró reproducir en condiciones experimentales una AO de comienzo temprano<sup>16</sup>.

La fibrinólisis está estrechamente relacionada con la proteólisis pericelular observada en la inflamación. La administración intraarticular de AH atenúa la actividad fibrinolítica mediada por el sistema factor activador del plasminógeno tipo urocinasa y su receptor (u-PA/u-PAR)<sup>48</sup>. De igual modo, la administración intraarticular de AH disminuyó la actividad u-PA en el líquido sinovial de pacientes artrósicos que experimentaban una mejoría clínica<sup>49</sup>. Respecto de los derivados del ácido araquidónico, algunos de los cuales desempeñan un importante papel en la respuesta inflamatoria, el AH mostró la capacidad de reducir la producción de PGE<sub>2</sub> inducida por IL-1 $\alpha$  de manera dependiente de la dosis<sup>50</sup>. En el líquido sinovial de rodillas de pacientes afectados de AO o artritis reumatoide (AR) la administración de AH intraarticular reducía los valores de PGE<sub>2</sub><sup>51,52</sup> y a su vez estimulaba los valores de adenosinmonofosfato cíclico.

### *Efectos antioxidantes del ácido hialurónico*

Cuando una molécula de oxígeno acepta un electrón que proviene de un agente reductor, el producto generado es una especie reactiva de oxígeno (ROS). Los aniones superóxido, el peróxido de oxígeno y los radicales hidroxilo forman parte, entre otros, de este grupo de moléculas.

Los ROS participan en los procesos de destrucción cartilaginosa que acompañan a enfermedades como la AO y la AR.

Sato et al<sup>53</sup> pusieron de manifiesto que el AH y uno de sus componentes, el ácido D-glucurónico, disminuían de forma notable los ROS en 2 sistemas capaces de generar estas moléculas oxidantes<sup>31</sup>. Fukuda et al<sup>54,55</sup> obtuvieron los mismos resultados cuando los ROS fueron evaluados en el cartílago bovino tratado con AH.

Mención aparte merece el óxido nítrico (NO). Esta molécula oxidante contribuye a la patogénesis de la AO y de hecho es conocido que los condrocitos producen importantes cantidades de NO cuando son estimulados por citocinas proinflamatorias<sup>56</sup>. El NO disminuye la síntesis de PG<sup>57</sup> y de colágeno tipo II<sup>58</sup>, además de acelerar la degradación proteolítica de agregano. Del mismo modo, el NO puede modular la producción de metaloproteasas (MMP)<sup>59,60</sup>. El AH reduce los valores de NO en pacientes tratados con infiltraciones intraarticulares<sup>61</sup>. A su vez, se ha descrito que el AH inhibe la síntesis de NO en el menisco y la membrana sinovial en modelos animales de AO<sup>62,63</sup>. Aunque inicialmente se publicaron estudios en los que no se observaba ninguna acción del AH sobre el NO en cultivos de condrocitos artrósicos<sup>64,65</sup>, recientemente Blanco et al<sup>66</sup>, en cultivos de condrocitos humanos, y posteriormente Kobayashi et al<sup>61</sup>, en líquido sinovial de pacientes afectados de AO, han descrito que el AH de bajo peso molecular disminuye la síntesis de NO<sup>64,65</sup>.

### *Ácido hialurónico y apoptosis*

Diversos estudios han detectado apoptosis en cartílago humano procedente de pacientes afectados de AO<sup>66</sup> y en modelos experimentales de AO<sup>67</sup>.

El AH disminuye la apoptosis inducida por nitroprusiato sódico; su efecto es mayor en los preparados de menor peso molecular<sup>68</sup>. En modelos experimentales de AO, concretamente en conejos, el AH provocó un descenso del valor de apoptosis protegiendo a los condrocitos contra el proceso de muerte celular programada<sup>64</sup>.

### *Ácido hialurónico y metaloproteasas*

Numerosos estudios han determinado el papel de las MMP en la AO<sup>69,70</sup>. De hecho, algunas de las MMP, como MMP-1, MMP-3 y MMP-13, han constituido en los últimos años la diana terapéutica de numerosos fármacos potencialmente DMOAD en esta enfermedad<sup>71</sup>. En este sentido el AH ha demostrado inhibir la producción de MMP-1, MMP-3 y MMP-13 en cultivos de condrocitos estimulados con IL-1 $\beta$ <sup>17</sup>, así como la expresión y producción de MMP-1 y MMP-3 en sinoviocitos estimulados también con IL-1 $\beta$ <sup>72</sup>.

## **El ácido hialurónico como fármaco**

### **Ensayos clínicos**

Hasta abril del 2005, se han realizado 52 estudios para comprobar la eficacia terapéutica de los diferentes tipos de AH en el tratamiento de la AO de rodilla<sup>73,74</sup>. Los

parámetros utilizados han sido el alivio del dolor y la función de la articulación. Los métodos utilizados para verificar estos parámetros han sido el índice de Lequesne<sup>75</sup>, el cuestionario Western Ontario McMaster Universities Index (WOMAC)<sup>76</sup>, la escala analógica del dolor y la opinión general del médico y del paciente. De estos estudios 24 fueron frente a placebo y en 22 de ellos se obtuvo un resultado positivo para los parámetros estudiados<sup>73,74</sup>. Diferentes autores han realizado revisiones sistemáticas de la literatura médica. Una primera revisión identificó 10 estudios aleatorizados frente placebo donde se concluía que el tratamiento con AH intraarticular proporcionaba mejores resultados que el placebo en el alivio del dolor en pacientes afectados de AO de rodilla cuando la respuesta era evaluada en los primeros 6 meses postratamiento<sup>77</sup>. Una segunda revisión realizada sobre 9 estudios controlados frente a placebo mostró que la mejoría del dolor obtenida en pacientes a los que se administraba AH intraarticular era superior al placebo; el tratamiento con AH fue a su vez bien tolerado y el seguimiento medio efectuado fue de 48 semanas<sup>78</sup>. Una tercera revisión evaluó separadamente los diferentes preparados de AH<sup>79</sup>. El AH entre 500.000 y 720.000 Da se mostró más efectivo que el placebo en cuanto alivio del dolor en 8 de 9 estudios controlados frente a placebo; en cuanto a la función de la articulación, en 3 estudios, y en un solo estudio, de un año de duración, se objetivó una disminución de la necesidad de inyecciones de esteroides. Tres estudios efectuados con AH de  $6 \times 10^6$  Da obtuvieron a su vez mejores resultados que el placebo.

Se han llevado a cabo estudios que comparan la eficacia terapéutica del AH y la metilprednisolona. El análisis de los resultados evidenció que, a corto plazo, ambos tratamientos eran eficaces para controlar los síntomas de la AO. Sin embargo, en la evaluación a largo plazo, los resultados obtenidos al final del tratamiento en el grupo de AH persistían en el tiempo y en algún caso incluso mejoraban<sup>11-14</sup>. Grecomoro et al<sup>11</sup> evaluaron el sinergismo terapéutico entre el AH y la dexametasona en el tratamiento intraarticular de la AO realizando un estudio abierto y aleatorizado. La dexametasona demostró potenciar la eficacia del AH, en un tratamiento total de 5 semanas.

Las infiltraciones de AH han sido también comparadas a los AINE. En concreto, Adams et al<sup>15</sup> evaluaron la seguridad y eficacia de un tratamiento de 3 semanas con AH de elevado peso molecular en AO de rodilla, y compararon este tratamiento con una terapia continuada oral con AINE en presencia o ausencia de hylano GF-20. Los resultados dieron soporte a la hipótesis de que el tratamiento con hylano GF-20 es, al menos, tan efectivo y seguro como el tratamiento con AINE. Petrella et al<sup>80</sup> también constataron que las inyecciones intraarticulares de AH de bajo peso molecular eran superiores a diclofenaco (150 mg/día), cuando los parámetros evaluados

fueron el dolor y la función de la rodilla en un estudio en el que se realizó un seguimiento de 3 meses.

A pesar de que la eficacia a largo plazo del fármaco se ha evaluado en diversos estudios, sólo 2 de ellos analizaron la eficacia del AH de bajo peso molecular a largo plazo en pacientes que recibieron ciclos repetidos de tratamiento. En el primero de ellos, Kolarz et al<sup>81</sup> realizaron un seguimiento de 12 meses en 108 pacientes afectados de AO de rodilla tratados con AH. Dos tercios de los pacientes que completaron el estudio obtuvieron una mejoría del dolor a la deambulacion y en reposo, en la rodilla afecta, con un solo ciclo de tratamiento. De los pacientes que presentaron una recidiva del dolor después de un alivio inicial de los síntomas y completaron un segundo ciclo de tratamiento, el 46% presentó una mejoría significativa de los parámetros estudiados cuando los resultados se analizaron a los 12 meses postratamiento. El segundo estudio es el único que en condiciones naturales analiza la eficacia a largo plazo del fármaco<sup>82</sup>. Para ello, 537 pacientes recibieron al menos 2 ciclos sucesivos de infiltraciones intraarticulares de AH. Hasta un 81,3% de los pacientes después del primer ciclo y un 86,7% después del segundo presentaron una mejoría significativa del dolor a la deambulacion y en reposo. La cohorte de pacientes estudiada presentó una importante satisfacción con el tratamiento. Finalmente, 2 metaanálisis realizados por Lo et al<sup>83</sup> y Wang et al<sup>84</sup> han demostrado que el tratamiento de la gonartrosis mediante infiltraciones de AH es moderadamente eficaz, que el efecto obtenido es similar al proporcionado por los AINE y superior al paracetamol y que globalmente la eficacia del AH en los diferentes estudios podría estar ligeramente sobrestimada debido a diferentes sesgos en los estudios<sup>83</sup>.

Por otra parte, la mayoría de los estudios está de acuerdo en que el inicio de la mejoría de los síntomas se demora entre 2 y 5 semanas, el efecto máximo se alcanza entre 1 y 2 meses del inicio del tratamiento y la eficacia de éste se mantiene entre 4 y 12 meses<sup>2</sup>.

### Factores predictores de respuesta al tratamiento

En un intento de aproximación al problema, Altman y Moskowitz<sup>85</sup> encontraron, en el análisis de un subgrupo de un estudio con AH de bajo peso molecular, que ni la edad ni el nivel de dolor estaban relacionados con el grado de respuesta al fármaco. Los factores predictivos radiográficos fueron evaluados en un estudio prospectivo, que demostró que la mejoría clínica tras las inyecciones de AH (dolor, rigidez y WOMAC) era significativa para aquellos pacientes que presentaban únicamente pequeñas pérdidas del espacio articular medial y lateral<sup>86</sup>. Recientemente, Conrozier et al<sup>87</sup> destacaban en un estudio prospectivo realizado con hylano GF-20 que los pacientes con derrame articular modera-

do, afectación articular de un solo compartimento y calcificación radiológica del menisco presentaban una mejor evolución.

### Efecto modificador de la estructura (DMOAD)

Aparte de su ya establecida eficacia en el alivio de los síntomas, la administración intraarticular de AH parece tener propiedades bioquímicas más allá de la simple lubricación y protección de la articulación<sup>20</sup>.

La evidencia inicial de que el AH podía ser un fármaco DMOAD la proporcionaron Smith y Ghosh<sup>26</sup> al constatar que la síntesis de AH endógeno era estimulada mediante la administración exógena de AH. En el mismo estudio demostraron además que las preparaciones entre 500.000 y  $4 \times 10^6$  Da estimulaban de forma óptima la producción de AH endógeno, mientras que las preparaciones de menos de 500 kDa y mayores de 4.000 kDa estimulaban peor esa producción. Este hecho se halla ligado probablemente a una óptima estimulación de los receptores<sup>26</sup>.

El efecto del AH como modificador de la estructura en la OA se ha sugerido en modelos animales, aunque con resultados controvertidos<sup>88</sup>.

En humanos se han llevado a cabo un número limitado de estudios. Listrat et al<sup>21</sup> realizaron un estudio piloto controlado y aleatorizado en 36 pacientes con AO de rodilla del compartimento medial; los pacientes recibieron 3 series de 3 inyecciones de AH de bajo peso molecular a intervalos de 3 meses y mostraron una menor progresión de la enfermedad después de 1 año de tratamiento, evaluada por artroscopia, respecto de los controles, que recibieron tratamiento convencional, pero no inyecciones de AH<sup>21</sup>. El grupo que utilizó el tratamiento también mejoró su calidad de vida y redujo el consumo de AINE.

Recientemente un grupo de 408 pacientes participaron en un estudio aleatorizado y recibieron 3 ciclos de 3 inyecciones de AH de bajo peso molecular o placebo y fueron evaluados radiográficamente después de 1 año. El análisis no mostró ninguna diferencia en el espacio articular medial entre los dos grupos considerando la población total del estudio, pero entre los pacientes con enfermedad menos severa (espacio articular mayor o igual a 4,6 mm) el subgrupo tratado con AH mostró un estrechamiento menos significativo<sup>22</sup>.

### Perfil de seguridad

Se han realizado numerosos ensayos clínicos para evaluar el perfil de seguridad del AH de bajo y alto peso molecular<sup>89</sup>. En general, los efectos secundarios derivados de su uso, descritos en la literatura médica, son poco frecuentes y casi siempre transitorios<sup>89</sup>. El efecto adverso más frecuente es la reacción inflamatoria local

en el lugar de la punción<sup>85</sup>. También se ha descrito dolor<sup>85</sup> y tumefacción transitoria de la rodilla<sup>85</sup>, así como artritis postinfiltración en pacientes previamente afectados de gota<sup>90</sup> o condrocalcinosis<sup>91</sup>. Finalmente, un escaso número de reacciones alérgicas cutáneas<sup>89</sup> y reacciones anafilácticas se ha descrito con ambos fármacos<sup>89</sup>.

En los últimos años se ha observado un sorprendente número de reacciones artríticas postinfiltración sin una base fisiopatológica clara en relación con el uso de hialano GF-20<sup>92</sup>. Recientemente, un estudio ha puesto de manifiesto que el número de estas reacciones agudas se halla aumentado en los pacientes que recibieron más de un ciclo de tratamiento<sup>93</sup>.

### Diferencias entre ácido hialurónico de diferente peso molecular

#### Estudios *in vitro*

A pesar de que al principio determinados estudios basados en la capacidad del AH de inhibir la fagocitosis y migración de neutrófilos<sup>94-96</sup> hicieron pensar que el AH de alto peso molecular poseía una actividad biológica superior a los preparados de bajo peso molecular, posteriores análisis han demostrado que el AH de bajo peso molecular es capaz de inhibir los radicales libres<sup>97</sup>, aniones superóxido<sup>55</sup>, la proliferación linfocitaria<sup>98</sup>, la producción de PGE<sub>2</sub><sup>99</sup> y de u-PA<sup>48</sup>, la síntesis de MMP (MMP-1 y MMP-3 y MMP-13)<sup>17</sup>, el NO y la apoptosis<sup>18</sup>, de forma más efectiva que sus homólogos de elevado peso molecular. A su vez, el AH de bajo peso molecular estimula de un modo más completo la producción de AH endógeno producido en la membrana sinovial artrósica<sup>26</sup>.

#### Estudios en modelos animales

Los estudios que en un principio evaluaban los cambios anatomopatológicos que el AH de alto y bajo peso molecular inducía en el cartílago, la membrana sinovial y el hueso subcondral artrósico mostraron igual efectividad para ambos fármacos<sup>94,100</sup>.

Sin embargo, posteriores trabajos demostraron que el AH de bajo peso molecular posee una capacidad superior a la de los compuestos de alto peso molecular para reducir los valores de NO<sup>63</sup>, PGE<sub>2</sub><sup>101</sup>, MMP-3 e IL-1β<sup>16</sup> en la sinovial artrósica.

A su vez, el AH de bajo peso molecular es capaz de aumentar la síntesis<sup>102</sup> e inhibir la degradación de PG<sup>103</sup>, así como de estimular la producción y restaurar mejor las propiedades reológicas del AH endógeno<sup>101</sup>.

Finalmente, el AH de bajo peso molecular inhibe la artritis provocada por adyuvante<sup>104</sup> y la hiperalgesia producida por bradixinina o ácido acético<sup>105,106</sup>.

## Estudios en humanos

Existen pocos ensayos clínicos en humanos que comparen la eficacia terapéutica del AH de distinto peso molecular<sup>107,108</sup>. Sólo en un estudio se encontraron diferencias significativas en el alivio del dolor en reposo y a la deambulación<sup>107</sup>. En este estudio el AH de alto peso molecular presentaba mejores resultados que el AH de bajo peso. Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos supone una clara limitación del estudio. Así, el reducido número de publicaciones y el diseño de los estudios impiden afirmar que existan diferencias en el efecto terapéutico del AH de diferente peso molecular.

## Conclusión

El AH actúa como SYSADOA. El inicio del alivio de los síntomas puede cifrarse entre 2 y 5 semanas postinfiltración. La duración de su acción es entre 4 y 12 meses<sup>2</sup> y se halla indicado en pacientes afectados de AO de rodilla en los que los AINE se han mostrado inefectivos o están contraindicados<sup>73,74</sup>. Existen pocos estudios diseñados para demostrar sus propiedades como DMOAD. Las limitaciones en la técnica radiográfica utilizada<sup>109,110</sup>, así como la escasa relevancia clínica de los datos obtenidos, no permiten, hasta la fecha, defender su capacidad de modificar la estructura<sup>111</sup>.

El AH posee una amplia variedad de mecanismos de acción que van desde su interacción con los mecanismos nociceptivos del dolor hasta su capacidad para modular tanto la homeostasis de la matriz extracelular como el proceso de muerte celular por apoptosis<sup>31,66</sup>.

El perfil de seguridad de los diferentes preparados de AH es bueno, pero es ligeramente superior en el caso del AH de bajo peso molecular<sup>89</sup>.

A pesar de que el AH de bajo peso molecular presenta un mejor comportamiento en diferentes estudios *in vitro* y de experimentación animal, los ensayos clínicos que valoran la eficacia del fármaco no aportan la suficiente evidencia para aconsejar el uso del AH de un determinado peso molecular en detrimento del resto.

## Bibliografía

- Haraoui B, Raynauld BH. Intra-articular therapy in osteoarthritis. En: Tsokos GC, editor. Modern therapeutics in rheumatic diseases. Totowa, NJ: Humana Press; 2001. p. 193-200.
- Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:478-82.
- Dahl LB, Dahl IM, Engstrom-Laurent A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 1985;44:817-22.
- Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritis joints. *Pathol Biol*. 1974;22:731-6.
- Balazs EA, Delinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:3-9.
- Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EB. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin*. 1988;11:205-13.
- Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993;1:97-103.
- Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica*. 1987;5:137-41.
- Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:529-34.
- Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Therapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1982;20:501-7.
- Grecomoro G, Piccione F, Letizia G. Therapeutic synergism between hyaluronic acid and dexamethasone in the intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: a preliminary open study. *Curr Med Res Opin*. 1992;13:49-55.
- Leardini G, Mattara L, Franceschini M, Perbellini A. Intraarticular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methylprednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:375-81.
- Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C; Synvisc 901 Study Group. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31:333-43.
- Pietrogrande V, Melanotte PL, D'Agnolo B, Ulivi M, Benigni GA, Turchetto L. Hyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articularly injected for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Curr Therap Res*. 1991;50:691-701.
- Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP, et al. 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.
- Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), Interleukin-1 $\beta$ , and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:182-90.
- Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T. Inhibition of interleukin-1 $\beta$ -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004;50:516-25.
- Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:1713-20.
- Hulmes DJ, Marsden ME, Strachan RK, Harvey RE, McInnes N, Gardner DL. Intra-articular hyaluronate in experimental rabbit osteoarthritis can prevent changes in cartilage proteoglycan content. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:232-8.
- Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:216-24.
- Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5:153-60.
- Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract*. 2003;57:467-74.
- Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. En: Helfet AJ, editor. Disorders of the Knee. Philadelphia: JB Lippincott; 1982. p. 61-74.
- Belcher C, Yaqub R, Fawthrop F, Bayliss M, Doherty M. Synovial fluid chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in arthritic and normal knees. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:299-307.
- Tanimoto K, Ohno S, Fujimoto K, Honda K, Ijuin C, Tanaka N, et al. Proinflammatory cytokines regulate the gene expression of hyaluronic acid synthetase in cultured rabbit synovial membrane cells. *Connect Tissue Res*. 2001;42:187-95.
- Smith MM, Ghosh 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.

27. Salter DM, Godolphin JL, Gourlay MS, Lawson MF, Hughes DE, Dunne E. Analysis of human articular chondrocyte CD44 isoform expression and function in health and disease. *J Pathol.* 1996;179:396-402.
28. Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:36-44.
29. Chow G, Nietfeld JJ, Knudson CB, Knudson W. Antisense inhibition of chondrocyte CD44 expression leading to cartilage chondrolysis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1411-9.
30. Ishida O, Tanaka Y, Morimoto I, Takigawa M, Eto S. Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1657-63.
31. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:54-67.
32. Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res.* 1997;116:3-9.
33. Gomis A, Pawlak M, Balazs EA, Schmidt RF, Belmonte C. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum.* 2004;50:314-26.
34. Pena Ede L, Sala S, Rovira JC, Schmidt RF, Belmonte C. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain.* 2002;99:501-8.
35. Aihara S, Murakami N, Ishii R, Kariya K, Azuma Y, Hamada K, et al. Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1992;100:359-65.
36. Moore AR, Willoughby DA. Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. *Int J Tissue React.* 1995;17:153-6.
37. Frean SP, Abraham LA, Less P. In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res Vet Sci.* 1999;67:183-90.
38. Kikuchi T, Yamada H, Shimmei M. Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996;4:99-110.
39. Fukuda K, Dan H, Takayama M, Kumano F, Saitoh M, Tanaka S. Hyaluronic acid increases proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage in the presence of interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;277:1672-5.
40. Stove J, Gerlach C, Huch K, Gunther KP, Puhl W, Scharf HP. Effects of hyaluronan on proteoglycan content of osteoarthritic chondrocytes in vitro. *J Orthop Res.* 2002;20:551-5.
41. Shimazu A, Jikko A, Iwamoto M, Koike T, Yan W, Okada Y, et al. Effects of hyaluronic acid on the release of proteoglycan from the cell matrix in rabbit chondrocyte cultures in the presence and absence of cytokines. *Arthritis Rheum.* 1993;36:247-53.
42. Morris EA, Wilcon S, Treadwell BW. Inhibition of interleukin 1-mediated proteoglycan degradation in bovine articular cartilage explants by addition of sodium hyaluronate. *Am J Vet Res.* 1992;53:1977-82.
43. Larsen NE, Lombard KM, Parent EG, Balazs EA. Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J Orthop Res.* 1992;10:23-32.
44. Kang Y, Eger W, Koepf H, Williams JM, Kuettner KE, Homandberg GA. Hyaluronan suppresses fibronectin fragment-mediated damage to human cartilage explant cultures by enhancing proteoglycan synthesis. *J Orthop Res.* 1999;17:858-69.
45. Homandberg GA, Hui F, Wen C, Kuettner KE, Williams JM. Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis: I. In vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997;5: 309-19.
46. Williams JM, Plaza V, Hui F, Wen C, Kuettner KE, Homandberg GA. Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis: II. In vivo. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997;5:235-40.
47. Comer JS, Kincaid SA, Baird AN, Kammermann JR, Hanson RR Jr, Ogawa Y. Immunolocalization of stromelysin, tumor necrosis factor (TNF) alpha, and TNF receptors in atrophied canine articular cartilage treated with hyaluronic acid and transforming growth factor beta. *Am J Vet Res.* 1996;57:1488-96.
48. Nonaka T, Kikuchi H, Ikeda T, Okamoto Y, Hamanishi C, Tanaka S. Hyaluronic acid inhibits the expression of u-PA, PAI-1, and u-PAR in human synovial fibroblasts of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:997-1004.
49. Nonaka T, Kikuchi H, Shimada W, Itagene H, Ikeda T, Hamanishi C, et al. Effects of hyaluronic acid on fibrinolytic factors in the synovial fluid (in vivo). *Pathophysiology.* 1999;6:41-4.
50. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, Hayaishi M, Ando T. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E<sub>2</sub> production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents actions.* 1992;37:155-6.
51. Goto M, Hanyu T, Yoshio T, Matsuno H, Shimizu M, Murata N, et al. Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels in rheumatoid arthritis: a multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:377-83.
52. Punzi L, Schiavon F, Cavasin F, Ramonda R, Gambari PF, Todesco S. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE<sub>2</sub> and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7:247-50.
53. Sato H, Takahashi T, Ide H, Fukushima T, Tabata M, Sekine F, et al. Antioxidant activity of synovial fluid, hyaluronic acid, and two subcomponents of hyaluronic acid. Synovial fluid scavenging effect is enhanced in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31:63-71.
54. Fukuda K, Oh M, Asada S, Hara F, Matsukawa M, Otani K, et al. Sodium hyaluronate inhibits interleukin-1-evoked reactive oxygen species of bovine articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 200;9:390-2.
55. Fukuda K, Takayama M, Ueno M, Oh M, Asada S, Kumano F, et al. Hyaluronic acid inhibits interleukin-1-induced superoxide anion in bovine chondrocytes. *Inflamm Res.* 1997;46:114-7.
56. Stadler J, Stefanovic-Racic M, Billiar TR, Curran RD, McIntyre LA, Georgescu HI, et al. Articular chondrocytes synthesize nitric oxide in response to cytokines and lipopolysaccharide. *J Immunol.* 1991;147:3915-20.
57. Taskiran D, Stefanovic-Racic M, Georgescu H, Evans C. Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;200:142-8.
58. Cao M, Westerhausen-Larson A, Niyibizi C, Kavalkovich K, Georgescu HI, Rizzo CF, et al. Nitric oxide inhibits the synthesis of type II collagen without altering Col2A1 mRNA abundance: prolyl hydroxylase as a possible target. *Biochem J.* 1997;324:305-10.
59. Murrell GA, Jang D, Williams RJ. Nitric oxide activates metalloproteinase enzymes in articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;206:15-21.
60. Sasaki K, Hattori T, Fujisawa T, Takahashi K, Inove H, Takigawa M. Nitric oxide mediates interleukin-1-induced gene expression of matrix metalloproteinases and basic fibroblast growth factor in cultured rabbit articular chondrocytes. *J Biochem.* 1998;123:431-9.
61. Kobayashi K, Matsuzaka S, Yoshida Y, Miyuchi S, Wada Y, Moriya H. The effects of intraarticularly injected sodium hyaluronate on levels of intact aggrecan and nitric oxide in the joint fluid of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:536-42.
62. Kobayashi K, Mishima H, Harwood F, Hashimoto S, Toyoguchi T, Gooner R, et al. The suppressive effect of hyaluronan on nitric oxide production and cell apoptosis in the central region of meniscus following partial meniscectomy. *Iowa Orthop J.* 2002;22:39-41.
63. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model. *J Orthop Res.* 2001;19:500-3.
64. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:1713-20.
65. Tung JT, Venta PJ, Caron JP. Inducible nitric oxide expression in equine articular chondrocytes: effects of antiinflammatory compounds. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:5-12.
66. Blanco FJ, Guitian R, Vázquez-Martel E, De Toro FJ, Galdo F. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum.* 1998;41:284-9.
67. Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, Coutts RD, Lotz M. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1266-74.
68. Maneiro E, De Andrés MC, Fernández-Suciro JL, Galdo F, Blanco FJ. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: the importance of molecular weight. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:307-12.
69. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS. Ethnopathogenesis of osteoarthritis. En: Koopman WJ, editor. *Arthritis & Allied Conditions. A textbook of Rheumatology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 2001. p. 2195-245.
70. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D. Biochemical factors in joint articular tissue degradation in osteoarthritis. En: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. *Osteoarthritis: Clinical and Experimental Aspects.* Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 156-87.
71. Pelletier JP. Rationale for the use of structure modifying-drugs and agents in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Supl A:S63-S8.
72. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1-beta-induced expression of matrix metalloproteinase MMP-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204:99-107.
73. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-55.
74. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1905-15.
  75. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation—value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;65:85-9.
  76. 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.* 1988;15:1833-40.
  77. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1997;11:769-94.
  78. Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized, controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:755-70.
  79. Ayrar X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15:609-26.
  80. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:292-8.
  81. Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I. Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:310-9.
  82. Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84:278-83.
  83. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;290:3115-21.
  84. 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.
  85. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol.* 1998;25:2203-12.
  86. Toh EM, Prasad PS, Teanby D. Correlating the efficacy of knee viscosupplementation with osteoarthritic changes on roentgenological examination. *Knee.* 2002;9:321-30.
  87. Conrozier T, Mathieu P, Schott AM, Laurent I, Hajri T, Crozes P, et al. Factors predicting long-term efficacy of Hylan GF-20 viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2003;70:128-33.
  88. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000;43:1192-203.
  89. 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.
  90. Yacyshyn EA, Matteson EL. Gout after intraarticular injection of hylan GF-20 (Synvisc). *J Rheumatol.* 1999;26:2717.
  91. Disla E, Infante R, Fahmy A, Karten I, Cuppari GG. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intraarticular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1302-3.
  92. Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:518-20.
  93. 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-A:1619-23.
  94. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:10-37.
  95. Tamoto K, Nochi H, Tada M, Shimada S, Mori Y, Kataoka S, et al. High-molecular-weight hyaluronic acids inhibit chemotaxis and phagocytosis but not lysosomal enzyme release induced by receptor-mediated stimulations in guinea pig phagocytes. *Microbiol Immunol.* 1994;38:73-80.
  96. 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;6 Suppl 1 22:4-8.
  97. Presti D, Scott JE. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct.* 1994;12:281-8.
  98. Peluso GF, Perbellini A, Tajana GF. The effect of high and low molecular weight hyaluronan acid on mitogen-induced lymphocyte proliferation. *Curr Ther Res.* 1990;47:437-43.
  99. Frean SP, Lees P. Effects of polysulfated glycosaminoglycan and hyaluronan on prostaglandin E2 production by cultured equine synoviocytes. *Am J Vet Res.* 2000;61:499-505.
  100. Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y, Coutts RD, Amiel D. Histomorphometric and biochemical effects of various hyaluronans on early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:1813-9.
  101. Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama K. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol.* 1998;61:125-35.
  102. Ghosh P, Read R, Numata Y, Smith S, Armstrong S, Wilson D. The effects of intra-articular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep. II. Cartilage composition and proteoglycan metabolism. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22 6 Suppl 1:31-42.
  103. Schiavinato A, Lini E, Guidolin D, Pezzoli G, Bortti P, Martelli M, et al. Intraarticular sodium hyaluronate injections in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. II. Morphological findings. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;241:286-99.
  104. Ialenti A, Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions.* 1994;43:44-7.
  105. Gotoh S, Miyazaki K, Onaya J, Sakamoto T, Tokuyasu K, Namiki O. Experimental knee pain model in rats and analgesic effect of sodium hyaluronate (SPH). *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1988;92:17-27.
  106. Gotoh S, Onaya J, Abe M, Miyazaki K, Hamai A, Horie K, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms of experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:817-22.
  107. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of Hylan G-F 20 and a lower-molecular weight hyaluronan. *Clin Ther.* 1999;21:1549-62.
  108. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology.* 2002;41:1240-8.
  109. Bennett LD, Buckland-Wright JC. Meniscal and articular cartilage changes in knee osteoarthritis: a cross-sectional double-contrast macro-radiographic study. *Rheumatology.* 2002;41:917-23.
  110. Adams JG, McAlindon T, Dimasi M, Carey J, Eustace S. Contribution of meniscal extrusion and cartilage loss to joint space narrowing in osteoarthritis. *Clin Radiol.* 1999;54:502-6.
  111. Richette P, Bardin T. Structure-modifying agents for osteoarthritis: an update. *Joint Bone Spine.* 2004;71:18-23.