

ORIGINAL

# Eficacia de la inyección intrarticular única de ácido hialurónico con una alta concentración para la osteoartritis de rodilla. 12 meses de seguimiento

## RESUMEN:

**Introducción:** La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular degenerativa que afecta con frecuencia a las rodillas. En España afecta a una parte importante de la población, siendo especialmente frecuente entre los adultos mayores de 40 años. Las inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico pretenden complementar el ácido hialurónico natural del líquido articular, que puede estar disminuido en la osteoartritis, mejorando así la lubricación, reduciendo el dolor y mejorando potencialmente la movilidad articular.

**Pacientes y método:** El objeto del estudio ha sido comprobar la eficacia terapéutica de la infiltración única de ácido hialurónico (Biolevox™ HA ONE, 2,5 %, 4,8 ml) en OA de rodilla. Este estudio abierto, multicéntrico, no comparativo y de práctica clínica real se

Efficiency of single intraarticular injection with highly concentrated hyaluronic acid for knee osteoarthritis. 12 months follow-up

enfocó en medir la reducción del dolor y la mejora en la función física de los pacientes tras la administración del tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 148 pacientes (85 mujeres y 63 hombres) de entre 32 y 82 años, de los cuales 140 acabaron el seguimiento de 1 año de forma ambulatoria, todos ellos afectados de OA de rodilla con una intensidad de dolor al inicio > 4 en una escala analógica visual (VAS) de 10. La medida de resultados del objetivo primario fue un cambio en la intensidad del dolor evaluado mediante VAS a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Las medidas secundarias de resultados fueron el resultado de subescalas de test Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): WOMAC rigidez (0-8) y WOMAC capacidad funcional (0-68). Se observó una

## AUTORES:

Luis M. Torres<sup>1</sup>, Fernando Neira<sup>2</sup>, J. Luisa Ortega<sup>2</sup>, Juan José Lozano Sánchez<sup>3</sup>, Álvaro de Arce Ludeña<sup>4</sup> y Enrique Calderón<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Regenerativa y Tratamiento del Dolor. Hospital de San Rafael. Cádiz, España.

<sup>2</sup>Servicio de Anestesia. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz, España. <sup>3</sup>Unidad de Dolor. Hospital Universitario de Jerez. Cádiz, España.

<sup>4</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real. Hospital Quirónsalud. Ciudad Real, España <sup>5</sup>Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España.

## CORRESPONDENCIA:

Luis M. Torres  
[luis.torres@uca.es](mailto:luis.torres@uca.es)

reducción estadísticamente significativa del dolor y una mejora significativa de la función física en cada visita de seguimiento posterior al tratamiento, que comenzó a los 3 meses y se mantuvo hasta los 12 meses en comparación con los niveles iniciales.

**Discusión:** Nuestros resultados indican que una única inyección intraarticular de ácido hialurónico ofrece una mejora clínica significativa en pacientes con OA de rodilla sin efectos secundarios relevantes. El beneficio fue significativamente estable durante los 12 meses de seguimiento.

#### ABSTRACT:

**Introduction:** Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease that frequently affects the knees. In Spain, OA impacts a significant portion of the population, with knee osteoarthritis being particularly common among adults over 40. Intra-articular hyaluronic acid injections aim to supplement the natural hyaluronic acid in joint fluid, which may be depleted in OA, thereby enhancing lubrication, reducing pain, and potentially improving joint mobility.

**Patients and method:** The aim of this study open, multi-center, non-comparative and clinical real practice was to check the therapeutic efficacy of hyaluronic acid (Biolevox™ HA ONE, 2.5 %, 4.8 mL) in knee OA.

**Results:** A total number of 148 patients (85 women and 63 men) aged between 32 and 82 years were included, of whom 140 completed the 1-year follow-up. All suffered from knee OA with an intensity of pain at baseline > 4 on a visual analogue scale (VAS). The primary endpoint outcome measure was a change in pain intensity assessed by VAS at 3, 6, and 12months after treatment. Secondary outcome mea-

sures were Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) subscores: WOMAC stiffness (0-8) and WOMAC functional capacity (0-68). Statistically significant pain reduction and significant improvement in physical function were observed at each follow-up visit post-treatment, beginning at 3 months and sustained through 12 months after treatment compared to baseline levels.

**Discussion:** Our results indicate that intra-articular injection of highly concentrated hyaluronic acid offers a significant clinical improvement in patients with knee OA without relevant side effects. The improvement remained consistently stable throughout the 12-month follow-up period.

RECIBIDO: 26 / diciembre / 2024

ACEPTADO: 14 / enero / 2025

DOI: [10.20986/mpj.2025.1085/2024](https://doi.org/10.20986/mpj.2025.1085/2024)

**Palabras clave:** Ácido hialurónico, Biolevox™ HA ONE, osteoartritis, rodilla, inyección intrarticular.

**Key words:** Hyaluronic acid, Biolevox™, osteoarthritis, knee, intra-articular injection.

## Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa de las articulaciones que afecta con frecuencia a las rodillas debido a que es una articulación que debe soportar enteramente el peso del organismo (1). En España, se estima que casi 5 millones de adultos han sido diagnosticados de esta entidad (2). Esta condición es una de las principales causas de discapacidad funcional (3). Los pacientes experimentan no solo dolor persistente, rigidez y limitación de la movilidad, sino también una disminución significativa en su calidad de vida (3). Además, la OA representa una carga económica considerable, con un coste aproximado del 0,5 % del producto interior bruto de nuestro país (4).

La OA presenta una gran complejidad de varios factores biológicos: alteraciones genéticas, hormonales y envejecimiento (5). El término “condrosenescencia” se utiliza para describir el deterioro dependiente de la edad de la función de los condrocitos. Los enfoques terapéuticos son limitados debido a su compleja fisiopatología. De acuerdo con la Guía de la Sociedad Internacional de artritis (OARSI; <https://oarsi.org/>) y las recomendaciones para el manejo de OA, se ha establecido un conjunto básico de terapias basadas en la evidencia que han permitido reducir el número de pacientes que precisan artroplastia de rodilla (6). Estas modalidades incluyen ayudas no farmacológicas como la educación y la concienciación del paciente, el ejercicio físico y la rehabilitación. Las modalidades farmacológicas van desde la prescripción de analgésicos menores e incluso de opioides. Los antinflamatorios no esteroideos (AINE) son los agentes más prescritos para OA (7), a pesar de que a largo plazo se asocian con efectos adversos graves. Las inyecciones de ácido hialurónico (AH) se utilizan clínicamente para mitigar las funciones disminuidas del AH endógeno despolimerizado de pacientes con OA (8). Aunque el AH exógeno no restaura y reemplaza todas las funciones apropiadas del AH endógeno del líquido sinovial, puede inducir un alivio satisfactorio del dolor a través de varios mecanismos (9). Estos mecanismos incluyen síntesis de proteoglicanos y/o glucosamina, efecto antinflamatorio y mantenimiento de la viscoelasticidad (9). Algunos estudios reportan un efecto beneficioso general, mientras que otros informan que solo hay un pequeño beneficio (10).

## Ácido hialurónico para el tratamiento de la OA

El AH se administra en pacientes con OA a través de dos formas: administración oral o inyección articular (11). Hay varias preparaciones de AH inyectable. Este es uno de los principales sesgos en la mayoría de las publicaciones existentes, y es el principal motivo por el que no hay evidencia inclusiva en artículos de investigación bien diseñados.

Para nuestro estudio usamos un hidrogel estéril, no pirogénico, fabricado con ácido hialurónico® (sal sódica de ácido hialurónico, altamente purificado) obtenido por fermentación bacteriana, indicado en el tratamiento del dolor artístico de las articulaciones, en el tratamiento conservador de la lesión meniscal de rodilla y para mejorar la movilidad articular mediante el aumento de la viscoelasticidad del líquido sinovial, cuyo nombre comercial es Biolevox™ HA ONE (Biovico sp. z o.o., Polonia).

Cuando el AH es inyectado localmente, a diferencia del tratamiento oral, la molécula de AH completa se introduce en la cavidad articular intrasinovial, en el líquido sinovial de la articulación afectada, proporcionando diferentes mecanismos para el alivio de los síntomas (12). Estos incluyen mejorar la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, alterar los mediadores inflamatorios para reducir su degradación, reducir la motilidad de los linfocitos y mantener el grosor del cartílago, el área y la suavidad superficial. El tratamiento con AH inyectado es un tratamiento eficaz para la OA basado en sus efectos sobre el dolor, la función y la evaluación global del paciente. En términos de seguridad, también se ha demostrado que no hay efectos secundarios negativos (13). La conclusión del metanálisis de 26 ensayos clínicos indicó que la inyección de AH sería considerada como la mejor línea de tratamiento conservador para la OA de cadera con alivio sustancial del dolor y mejora de la función (14).

## Objetivos

Comprobar la eficacia terapéutica de ácido hialurónico en osteoartrosis de rodilla (OA) en condiciones clínicas reales.

## Diseño del estudio

Estudio clínico multicéntrico, abierto no comparativo en condiciones de práctica clínica real en el período comprendido entre enero de 2019 y de marzo de 2024.

## Material y métodos

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y aceptaron formar parte del estudio fueron incluidos en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron pacientes que sufrían OA de rodilla, diagnosticados por métodos clínicos y radiológicos y con una intensidad de dolor al inicio > 4 puntos en una escala analógica visual (VAS) de 10.

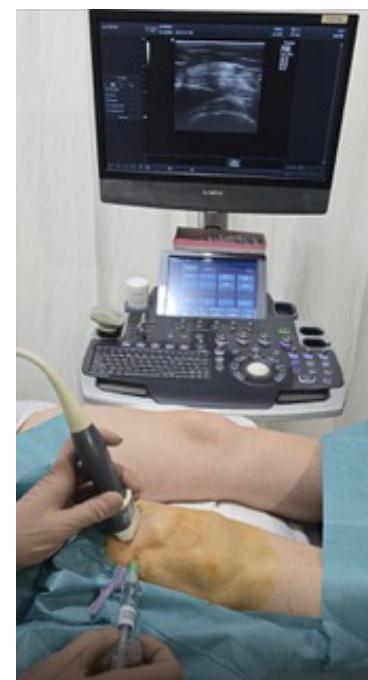
Los criterios de exclusión fueron: cirugía previa, presencia de deformidades excesivas, artritis inflamatoria de rodilla, alteraciones de la coagulación y trastornos infecciosos, cardiovasculares, del sistema inmunitario u oncológicos y embarazo.

Se incluyeron en los hospitales participantes un total de 148 pacientes (85 mujeres y 63 hombres) con edades comprendidas entre los 32 y los 82 años, de los cuales 140 completaron el seguimiento de 1 año de forma ambulatoria. Todos recibieron 1 inyección IA de 4,8 ml de una solución viscoelástica que contiene 120 mg de AH nativo.

Además de los productos diseñados para realizar múltiples inyecciones (generalmente de 3 a 5 inyecciones, con intervalos de 1 semana), se presta especial atención a los productos de una sola inyección, ya que ofrecen ventajas específicas, como una reducción en el número de visitas al médico y menos intervenciones invasivas, disminuyendo así los riesgos asociados.

La infiltración siempre se realizó con control ecográfico colocando la sonda lineal transversal al fémur, realizando punción en plano desde lateral a medial, visualizando en todo momento la introducción de la aguja y la localización intrarticular de la punta de esta a nivel del receso suprapatelar (Figura 1).

La medida de resultados del objetivo primario fue un cambio en la intensidad del dolor evaluado por el VAS a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Las medidas secundarias de resultados fueron el test Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Womac rigidez (0-8, 2 elementos) Womac capacidad funcional (0-68, 17 elementos) con una escala Likert de 5 niveles. Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 19.0. El objetivo era comparar las variables cuantitativas de tendencia central (medias y desviación típica) de cada una de ellas en el tiempo y entre sí.



**Figura 1. Administración de ácido hialurónico en rodilla con ecografía entrando en plano.**

Los test estadísticos utilizados fueron la t de Student y la ANOVA, considerando significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Las evaluaciones fueron realizadas por los médicos encargados del tratamiento. El evaluador fue siempre el facultativo que practicó la inyección.

## Resultados

Todos los pacientes mejoraron significativamente las medidas VAS, WOMAC-r y WOMAC-cp, desde el inicio del seguimiento hasta los 6 y 12 meses ( $p < 0,05$ ). Se observó que, a los 12 meses, los resultados de la VAS y el WOMAC-r aumentaron de forma insignificante en comparación con los resultados obtenidos 6 meses después de la inyección ( $p > 0,05$ ) (Tablas I y II, Figura 2).

Como puede observarse en la Tabla I, se consiguieron mejoras significativas en la reducción del dolor y en la mejora de la calidad de vida y la recuperación funcional.

## Discusión

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados retrospectivos de nuestra práctica clínica en el tratamiento de la OA de rodilla mediante inyecciones intrarticulares de AH. La mayoría de los estudios publicados se han centrado en el uso de inyecciones de AH para el tratamiento de la OA de rodilla.

### Eficacia y mecanismos de acción del ácido hialurónico en la osteoartritis de rodilla

El tratamiento de la OA de rodilla con AH ha sido ampliamente estudiado debido a sus propiedades viscoelásticas y antinflamatorias que promueven la funcionalidad articular y disminuyen el dolor. En este artículo hemos evaluado la eficacia del AH en la preservación del cartílago articular y la modulación de la inflamación en la articulación afectada en la práctica clínica real.

La administración intrarticular de AH tiene como objetivo la preservación del cartílago articular, aliviar los síntomas dolorosos y proporcionar un sustituto temporal del líquido sinovial. Este tratamiento ha demostrado ser eficaz para frenar el deterioro progresivo del cartílago (10).

### Preservación del cartílago y efectos antinflamatorios

El AH contribuye a la homeostasis del cartílago articular al mejorar la viscoelasticidad del líquido sinovial, lo que facilita la reducción de la fricción y el desgaste articular. Además, la estructura química del AH permite que este compuesto permanezca en la articulación durante períodos prolongados, proporcionando un efecto amortiguador continuo que absorbe impactos y reduce la degradación del cartílago (11). Estas características son particularmente ventajosas para pacientes con OA, donde la degeneración del cartílago es una preocupación central.

Desde el punto de vista antinflamatorio, el AH tiene la capacidad de modular la respuesta inflamatoria al unirse a receptores específicos en sinoviocitos y condrocitos, como el receptor CD44. Esta interacción desencadena señales intracelulares que favorecen la supervivencia de los condrocitos y la síntesis de la matriz extracelular, lo que es esencial para la reparación y regeneración del cartílago (12). Además, se ha demostrado que el AH reduce

**Tabla I. Descriptivo (media ± DT). Resultados del dolor (VAS) y capacidad funcional (WOMAC).**

	Inicial	3 meses	6 meses	12 meses
<b>VAS</b>	5,66 ± 1,12	3,23 ± 1,37	2,38 ± 1,33	3,12 ± 1,54
<b>WOMAC-rigidez</b>	4,52 ± 1,42	2,84 ± 1,58	2,65 ± 1,15	2,91 ± 1,02
<b>WOMAC-capacidad funcional</b>	36,54 ± 6,12	24,2 ± 7,81	21,23 ± 7,34	20,31 ± 6,52

**Tabla II. Diferencias medias ± DT. Resultados en cada grupo del dolor (VAS) y capacidad funcional (WOMAC).**

	Inicial-3 meses	Inicial-6 meses	Inicial-12 meses
<b>VAS</b>	2,43 ± 1,95	3,28 ± 1,58	2,54 ± 1,54
<b>Valor p</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>WOMAC-rigidez</b>	1,68 ± 0,96	1,84 ± 0,74	1,61 ± 1,17
<b>Valor p</b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>WOMAC-capacidad funcional</b>	12,34 ± 2,74	15,31 ± 3,85	16,23 ± 4,58
<b>Valor p</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01

la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF-α e IL-1β, mediadores clave en la patogénesis de la OA (13).

El AH, debido a su estructura química, permanece en la articulación durante un tiempo prolongado, conservando su red tridimensional, lo que le permite seguir absorbiendo impactos, incluso tras repetidas tensiones. Además, su alta capacidad de lubricación reduce la fricción entre las superficies articulares, promoviendo la cicatrización del cartílago gracias a las propiedades biológicas del propio polímero. Esto da como resultado una mejora en la función articular. Estas características hacen que el AH sea especialmente adecuado para pacientes con OA. Se ha demostrado que puede retrasar la progresión del daño cartilaginoso, mejorando la función articular y reduciendo los síntomas dolorosos (14).

El mecanismo de acción del ácido hialurónico es doble: por un lado, ejerce una actividad biológica antinflamatoria y reduce la progresión del daño cartilaginoso, debido a su capacidad para unirse a receptores específicos de sinoviocitos y condrocitos, lo que modula la liberación de mediadores inflamatorios. Por otro lado, actúa como un potente lubricante y amortiguador gracias a las propiedades viscoelásticas del biopolímero, que actúa como una almohadilla tridimensional protectora (15).

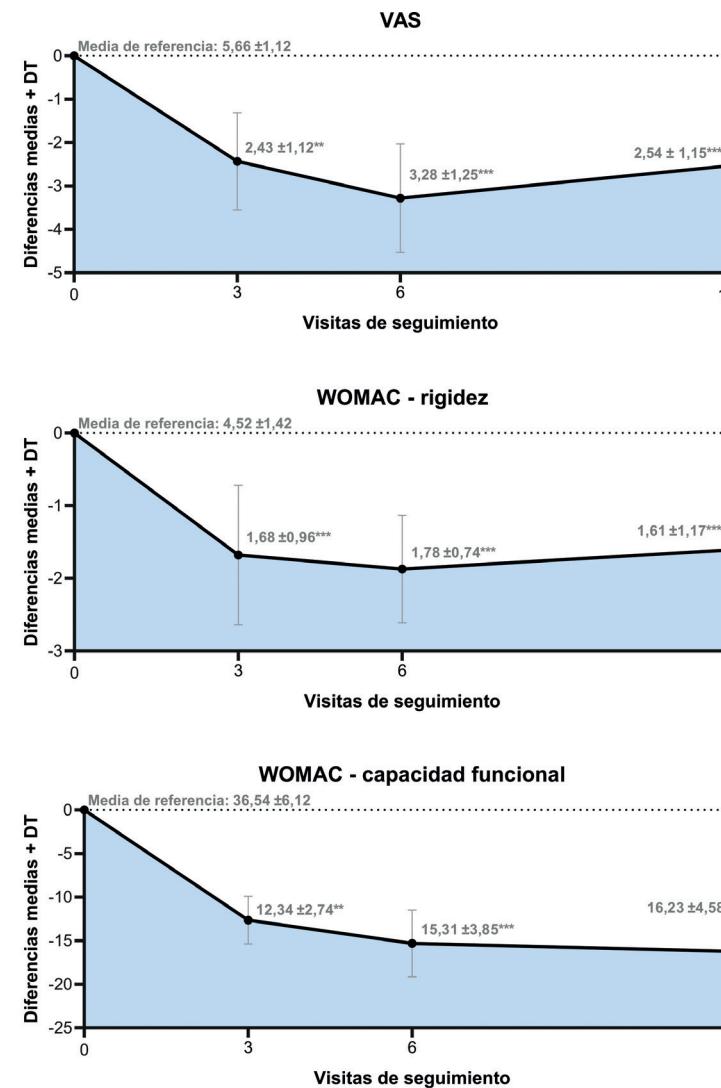
El AH actúa interactuando con los receptores de condrocitos, en particular el receptor CD44, que se encuentra en la superficie de estas células. La unión del AH al CD44 desencadena una serie de señales intracelulares que promueven la proliferación y supervivencia de los condrocitos, así como la síntesis de matriz extracelular. Este proceso es crucial para mantener la integridad del cartílago, ya que contribuye a la reparación y regeneración de la matriz cartilaginosa, ralentizando la progresión del daño estructural característico de la OA (12).

Además de sus efectos estructurales, el AH juega un papel importante en la modulación de las citoquinas inflamatorias, que son factores clave en la patogénesis de la osteoartritis. Diversos estudios han demostrado que el AH puede reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas como la IL-1 $\beta$ . Estas citoquinas están involucradas en la degradación del cartílago y la amplificación de la respuesta inflamatoria en la articulación. Al inhibir la actividad de estas moléculas, el AH contribuye a una disminución de la inflamación sinovial, lo cual resulta en una reducción del dolor y un menor deterioro articular (13).

Las propiedades viscoelásticas del AH permiten que actúe como un amortiguador natural en la articulación. Esta capacidad para absorber impactos y reducir la fricción es fundamental no solo para el alivio del dolor inmediato, sino también para proteger el cartílago a largo plazo. El AH aumenta la viscosidad del líquido sinovial, mejorando la lubricación articular y reduciendo el desgaste mecánico sobre el cartílago. Este efecto de "colchón" minimiza el daño provocado por la carga repetitiva y las fuerzas de compresión a las que se somete la articulación, promoviendo un entorno más saludable para el cartílago. (14).

Aunque el uso de inyecciones de ácido hialurónico para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla y cadera está ganando popularidad, un aspecto relevante es la edad de los pacientes. En nuestra práctica clínica hemos observado que este tratamiento puede ser eficaz en un amplio rango de edades, lo que sugiere su aplicabilidad en diversos grupos etarios.

Aunque las inyecciones de ácido hialurónico son más costosas que las inyecciones de esteroides a corto plazo, pueden resultar más económicas cuando se utilizan a largo plazo (15). Además, la terapia con AH es ampliamente considerada como rentable.



Significado estadístico: \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

**Figura 2. Diferencias medias ± DT. Resultados en cada grupo del dolor (VAS) y capacidad funcional (WOMAC).**

Una de las principales controversias en este campo es el momento adecuado para aplicar las inyecciones y su duración, y si estos factores influyen en la eficacia y sostenibilidad del tratamiento. En algunos estudios se ha comparado el uso de

inyecciones intrarticulares de Hylan G-F 20 (un tipo de AH) con soluciones salinas en pacientes con OA, observando que el alivio óptimo del dolor se experimentó en el grupo tratado con AH a partir de la tercera semana, mientras que la mejora funcional fue evidente a partir de la octava semana (16).

En un estudio realizado en 2003 (16), se demostró que tres inyecciones de AH fueron seguras y eficaces para proporcionar un alivio rápido del dolor en pacientes con OA leve a moderada de cadera. Además, las inyecciones de AH estuvieron asociadas con una reducción del 48,2 % en el consumo de AINE en el tercer mes, en comparación con los valores basales (17-20). En general, los estudios concluyen que las inyecciones de AH deben considerarse como una de las mejores opciones de tratamiento conservador para la osteoartritis de rodilla, ya que proporcionan un alivio sustancial del dolor y una mejora en la función articular (21).

### Comparación con otras terapias y consideraciones de coste-efectividad

La comparación del AH con otros tratamientos, como los corticosteroides y el PRP, revela ventajas significativas, especialmente en términos de efectos secundarios y beneficios a largo plazo. Aunque los corticosteroides pueden proporcionar alivio del dolor más rápido, su uso prolongado está asociado con efectos adversos significativos, incluyendo la posible aceleración de la degeneración del cartílago (22). En contraste, el PRP ha mostrado promesa en la regeneración del cartílago; sin embargo, la evidencia de su eficacia aún es variable y su coste puede ser prohibitivo para algunos pacientes; además, resulta más económico a largo plazo, especialmente cuando se considera su capacidad para retrasar intervenciones más invasivas, como la artroplastia. Estudios recientes sugieren que el AH no solo mejora los síntomas de la OA, sino que también puede ser coste-efectivo en el manejo a largo plazo de la enfermedad (23).

Nuestros resultados se alinean con estudios previos que han documentado la efectividad de las inyecciones de AH en la reducción del dolor y mejora funcional en pacientes con OA de rodilla (18). Sin embargo, la consistencia observada en la mejora a lo largo de 12 meses sugiere que el uso de formulaciones concentradas y de una sola dosis podría optimizar la adherencia y la experiencia

del paciente al reducir las intervenciones médicas repetitivas. Este hallazgo es particularmente relevante en un contexto de práctica clínica real, donde las visitas frecuentes pueden ser un desafío logístico para los pacientes (24).

En nuestro estudio, todos los pacientes mostraron mejoras en las escalas VAS y WOMAC desde el inicio hasta los 12 meses de tratamiento. Sin embargo, es importante señalar que una de las principales limitaciones de nuestro estudio es la ausencia de un grupo placebo y la falta de comparaciones con otros tipos de AH. No obstante, estos resultados reflejan la práctica clínica habitual, lo que justifica el enfoque adoptado.

### Limitaciones y futuras direcciones de investigación

Una limitación notable en nuestro estudio es la falta de un grupo control y otro de placebo que comparen nuestros resultados directamente el AH con otras intervenciones. Futuras investigaciones deberían enfocarse en estudios multicéntricos aleatorizados para validar más efectivamente la eficacia y coste-efectividad del AH en comparación con otras modalidades de tratamiento. Otra limitación es que la evaluación del tratamiento se realizó por parte del facultativo que la hizo.

El AH sigue siendo un tratamiento conservador valioso para la OA de rodilla, ofreciendo beneficios significativos en términos de reducción del dolor, mejora de la función articular y potencial retardo en la progresión de la enfermedad. Su capacidad para interactuar con componentes biológicos y mecánicos del entorno articular lo posiciona favorablemente en comparación con otras terapias disponibles (25).

### Conclusiones

En conclusión, el presente estudio apoya la eficacia clínica de una única inyección IA de 4,8 ml de una solución viscoelástica que contiene 120 mg de AH nativo. Los resultados indican que una inyección única intrarticular de AH ofrece una mejora clínica significativa en pacientes con OA de rodilla sin efectos secundarios relevantes. El beneficio fue significativamente estable durante 12 meses.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(1):16-21. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
2. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, et al. Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021;17(8):461-70. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.01.008.
3. Moskowitz RW. The burden of osteoarthritis: clinical and quality-of-life issues. *Am J Manag Care.* 2009;15(8 Suppl):S223-9.
4. Puig-Junoy J, Ruiz Zamora A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):531-41. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.012.
5. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Maggi S, Rizzoli R, Reginster JY. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017;96:54-7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.013.
6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-62. DOI: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
7. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Fact Sheet; 2021 [Acceso el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ arthritis/basics/osteoarthritis.htm>
8. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018;7(1):6. DOI: 10.1186/s40169-017-0180-3.
9. Oe M, Tashiro T, Yoshida H, Nishiyama H, Masuda Y, Maruyama K, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr J.* 2016;15:11. DOI: 10.1186/s12937-016-0128-2.
10. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54-67. DOI: 10.1186/ar623.
11. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules.* 2021;11(10):1518. DOI: 10.3390/biom11101518.
12. Pereira H, Sousa DA, Cunha A, Andrade R, Espregueira-Mendes J, Oliveira JM, et al. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1059:137-53.
13. Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *Int J Biol Macromol.* 2020;151:1012-29. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066.
14. Adam MS, Zhuang H, Ren X, Zhang Y, Zhou P. The metabolic characteristics and changes of chondrocytes in vivo and in vitro in osteoarthritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1393550. DOI: 10.3389/fendo.2024.1393550.
15. 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(1):10-37. DOI: 10.1053/sarh.2002.33720.
16. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:3-9.
17. Nguyen C, Rannou F. The safety of intra-articular injections for the treatment of knee osteoarthritis: a critical narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(8):897-902. DOI: 10.1080/14740338.2017.1344211.
18. Vad VB, Sakalkale D, Sculco TP, Wickiewicz TL. Role of hyaluronic acid in treatment of osteoarthritis of the hip joint. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(8):1224-6. DOI: 10.1016/S0003-9993(03)00140-0.
19. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(12):e1501-8. DOI: 10.3928/01477447-20131120-13.
20. Cubukçu D, Ardiç F, Karabulut N, Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee

- osteoarthritis: clinical and MRI assessment. Clin Rheumatol. 2005;24(4):336-41. DOI: 10.1007/s10067-004-1043-z.
21. Williams JM, Brandt KD. Immobilization ameliorates chemically-induced articular cartilage damage. Arthritis Rheum. 1984;27(2):208-16. DOI: 10.1002/art.1780270213.
22. Langworthy M, Dasa V, Spitzer AI. Knee osteoarthritis: disease burden, available treatments, and emerging options. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2024;16:1759720X241273009. DOI: 10.1177/1759720X241273009.
23. Piccirilli E, Oliva F, Murè MA, Mahmoud A, Foti C, Tarantino U, et al. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. Muscles Ligaments Tendons J. 2016;6(3):293-9. DOI: 10.32098/mltj.03.2016.04.
24. Chang KV, Hsiao MY, Chen WS, Wang TG, Chien KL. Effectiveness of intra-articular hyaluronic acid for ankle osteoarthritis treatment: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2013;94(5):951-60. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.10.030.
25. Webner D, Huang Y, Hummer CD 3rd. Intraarticular Hyaluronic Acid Preparations for Knee Osteoarthritis: Are Some Better Than Others? Cartilage. 2021;13(1\_suppl):1619S-1636S. DOI: 10.1177/19476035211017320