

Artículo original

Comparación del uso intraarticular postoperatorio de RV023 y hialuronato G-F20 en artroscopía de rodilla. Experiencia en el Hospital Español de México

Valles-Figueroa JFJ,* Ambrosio-Salgado J,** Suárez-Ahedo CE,*** Rueda-Villarón O****

Hospital Español de México

RESUMEN. Desde hace dos décadas la cirugía artroscópica ha revolucionado el tratamiento de las lesiones traumáticas agudas de la rodilla, logrando que el paciente se reincorpore a sus actividades de la vida diaria en un breve lapso de tiempo; sin embargo, existen factores que retrasan esta meta como el sangrado intraarticular postquirúrgico, la inflamación y el dolor que limitan la movilidad inmediata de la articulación. En el presente estudio se hace un análisis de dichos factores y sus procesos fisiopatológicos, lo que nos llevó a la formulación de un preparado para uso intraarticular llamado RV023. Se presenta el reporte de un estudio original, prospectivo, longitudinal en el que se evalúan los resultados funcionales del preparado RV023 en una muestra de 60 pacientes cuyos criterios de selección fueron dolor de rodilla de 2 años de evolución que no responden al tratamiento con AINES y cuya resonancia magnética muestra lesión condral grado I de Outerbridge, sin evidencia de lesión ligamentaria, meniscal o fractura y que fueron sometidos a cirugía artroscópica de rodilla. Existe una diferencia significativa en la función articular de los sujetos tratados con el preparado en comparación con aquéllos en que éste no se empleó. Las curvas de restablecimiento de la función articular de los sujetos en que se empleó el preparado son prácticamente simétricas a los sujetos control

ABSTRACT. For the past two decades arthroscopic surgery has revolutionized the treatment of acute traumatic knee injuries with patients returning sooner to activities of daily living. However, there are factors that delay this goal, such as postoperative intraarticular bleeding, and the swelling and pain that restrain immediate articular mobility. This paper analyzes such factors and their pathophysiologic processes. This led us to formulating a preparation for intraarticular use called RV023. The report of an original, prospective, longitudinal trial is presented herein, assessing the functional results of preparation RV023 in a 60-patient sample selected based on the following inclusion criteria: knee pain lasting 2 years and unresponsive to NSAID treatment, an MRI showing an Outerbridge grade I chondral injury without evidence of ligament or meniscal injury or fracture, and having undergone arthroscopic knee surgery. A significant difference was found in the articular function of subjects treated with the preparation as compared with those in whom it was not used. The articular function recovery curves of individuals treated with the preparation were virtually symmetrical to the curves for healthy controls. On the other hand, no allergic reactions, unwanted or side effects were reported. We therefore conclude that the safety and the ben-

Nivel de evidencia: III (Act Ortop Mex, 2011)

* Médico adscrito del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Español de México.

** Médico adscrito del Hospital Central Médico Quirúrgico. Aguascalientes. México.

*** Residente del tercer año del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Español de México.

**** Médico Titular de la Clínica de Columna del Hospital Dalinde. México D.F.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Francisco Javier Valles Figueroa

Ejército Nacional Núm. 613. Torre de Consultorios Antonino Fernández piso 5 consultorio 501.

Col. Granada, C.P. 11520. México, D.F. Tel 55454418/52507555 Fax 52540630

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

sanos. Por otra parte, no se registró ninguna reacción alérgica, colateral o efecto indeseable, por lo que concluimos que la seguridad y los beneficios que ha presentado en modelos de experimentación el preparado RV023, son suficientes para sustentar su uso en humanos.

Palabras clave: rodilla, artroscopía, dolor, movilidad, estudio comparativo.

efits seen with preparation RV023 in experimental models are enough to support its use in humans.

Key words: knee, arthroscopy, pain, movility, comparative study.

Introducción

En las dos últimas décadas del siglo pasado, la cirugía artroscópica experimentó un progreso particularmente acelerado gracias a los avances tecnológicos.¹ Metcalf² había descrito hace más de veinte años las ventajas de la artroscopía que fueron preconizadas y difundidas de manera mundial. Con el paso del tiempo y la experiencia acumulada por varios cirujanos en cientos de centros hospitalarios de todo el orbe, cada vez más conocimiento y experiencia se fueron acumulando a las primeras descripciones de McGinty a mediados de la década de los 70³ y se propugnaban por un tipo de cirugía articular en la cual la recuperación de la función y la pronta reintegración a la actividad física y laboral habitual de los individuos fuera la meta primordial y alcanzable en poco tiempo.

Por supuesto, como en todo proceso científico, la curva de aprendizaje fue grande; particularmente en el proceso de reintegración del sujeto quirúrgico a su vida habitual y se pusieron de manifiesto entonces los fracasos en una proporción coaligada íntimamente al creciente número de casos quirúrgicos en los diferentes centros hospitalarios a nivel global. Éstos fueron presentados y discutidos en los primeros congresos mundiales de cirujanos artroscopistas,⁴ dejando como resultado la invaluable sabiduría que sólo el tiempo otorga al conocimiento.

Otra ventaja de la cirugía artroscópica que fue duramente cuestionada en ese entonces era su impacto en la economía de los sistemas de salud, ya que la «supuesta rápida reincorporación del trabajador a su actividad productiva», se colocaba en el terreno de la controversia, pues al inicio, muchas de las patologías articulares tratadas por métodos artroscópicos, eran manejadas en el postoperatorio de manera similar a los tratados con cirugía a cielo abierto, o en el peor de los escenarios, fueron manejados con mayores reservas debido al desconocimiento de los procesos fisiopatológicos del postoperatorio con este tipo de técnica «nueva»; orillando así a los sistemas de salud, a aumentar sus gastos en proporciones superlativas.

En los noventa Resmusen y Larsen basados en los reportes de la literatura mundial comenzaron a analizar los factores que retardaban el inicio de la movilidad, apoyo y marcha encontrando múltiples de éstos. Al mismo tiempo, en Es-

paña, Barrera reportó que en ocasiones, transcurrían varios días entre que ocurría la lesión y se realizaba la cirugía, lo que condiciona la atrofia muscular y el establecimiento de procesos inflamatorios que *per se* retardaban el restablecimiento temprano de la función normal. Varios autores propusieron entonces el tratamiento artroscópico inmediato aun en ausencia de un diagnóstico de «certeza» por resonancia magnética. Resmusen⁵ también reportó que el dolor era una causa de retardo para el inicio de la rehabilitación, por lo cual muchos autores⁶⁻¹¹ propusieron el uso de medicamentos intraarticulares en el postoperatorio artroscópico inmediato obteniendo buenos resultados, una vez que se emplearon AINES y morfínicos de manera aislada o combinada. Por su parte, Adams y Atkinson¹² atribuyeron a la inflamación postquirúrgica el hecho de la limitación funcional.

El sangrado intraarticular postoperatorio es un factor ampliamente reconocido como retardante en el restablecimiento de la función, por lo cual el uso de drenajes se constituyó durante muchos años un paso ineludible dentro de los tiempos quirúrgicos en la cirugía artroscópica, hasta que otros autores propugnaron lograr una hemostasia lo más completa posible antes de abandonar la observación directa de la articulación, esto claro, tiene muchas limitantes y depende de muchos factores externos. Fernández Palazi ha utilizado la oxitetraciclina como método de control del sangrado articular en rodillas de pacientes hemofílicos con la finalidad de detener el proceso degenerativo que el sangrado produce en la articulación.

En la última década se ha investigado de manera muy estrecha la función, condiciones de uso, indicaciones, etc. del hialuronato G-F20. Este compuesto se formuló originalmente como viscosuplementador para ser empleado en la osteoartritis degenerativa de la rodilla. Sus características químicas, mecánicas y su biocinética han sido ya ampliamente descritas¹³⁻²¹ y los ensayos clínicos han demostrado que es un excelente sustituto del líquido sinovial normal articular.

Basados en la revisión de la literatura y en nuestra propia experiencia, hemos concluido que la causa del retraso en el restablecimiento de la función articular posterior a la cirugía artroscópica de la rodilla es multifactorial. Por un lado, la inflamación y el dolor no sólo por el acto quirúrgico sino también secundario al mecanismo de lesión, son fac-

tores determinantes que han sido ya atacados en múltiples ensayos clínicos con resultados alentadores pero no del todo satisfactorios. Por otra parte, el hecho de la presencia del sangrado intraarticular posterior no sólo al evento quirúrgico sino en ocasiones a factores intrínsecos, es una condición que ha sido subestimada o tratada con métodos tan simples como la colocación de un drenaje que, si bien resuelve el problema de manera parcial, es un impedimento *per se* para la aplicación de cualquier medicación intraarticular en el postquirúrgico inmediato.

Aunado a esto, existe un factor que a nuestra consideración ha sido poco estudiado y es el hecho de que la articulación queda carente de su medio habitual que es el líquido sinovial. Que puede manifestarse como una sinovitis reactiva que retardará por varios días, el proceso de rehabilitación del paciente. El hialuronato G-F20 es un magnífico evocador de esta función con características fisiológicas ya demostradas, sin embargo no ha sido utilizado de manera rutinaria incluso en el momento postquirúrgico.

Basándonos en las premisas anteriores diseñamos el RV023, que es un preparado que se compone de lo siguiente:

- a) Hyalgan GF20, 30 mg de hialuronato sódico (NaHA) con un alto peso molecular (1.0 a 2.9 millones de Da).
- b) 40 mg de acetato de 6-metilprednisolona (6-MPA).
- c) 50 mg de bupivacaína al 0.25%.
- d) 500 mg de oxitetraciclina.
- e) 5 cc de solución de irrigación glicina.

Lo anterior forma un compuesto estable de 20 mililitros en total, que se aplica intraarticularmente en el postoperatorio inmediato.

El presente estudio está diseñado para evaluar la funcionalidad del compuesto aplicado en el postoperatorio inmediato en rodillas con dolor de 2 años de evolución que no respondió al tratamiento con AINES y cuya resonancia magnética no mostró lesión ligamentaria, meniscal o fractura y que fueron sometidos a cirugía artroscópica y se evidenció lesión condral grado I de Outerbridge. En virtud de que el compuesto está diseñado para restablecer la función normal de una rodilla previamente sana, basándonos en las premisas de eliminar los factores que pudieran alterar este medio natural el uso de este compuesto en rodillas que presentan alteraciones mecánicas o estructurales previas variará los resultados finales, ya que esto no garantiza el hecho de la eliminación de los factores condicionantes de la patología (ejemplo: deformidad angular, sinovitis villonodular, artritis hemofílica, etc).

Nuestro objetivo general fue un estudio secuencial, longitudinal, prospectivo para conocer la efectividad del preparado RV023 vs hialuronato G-F20 aplicado en el postoperatorio artroscópico inmediato y el específico evaluar el resultado funcional de los sujetos tratados con el preparado RV023, posterior a la cirugía artroscópica de rodilla. Conocer el comportamiento funcional de las articulaciones tratadas con el preparado RV023 en comparación con las

no tratadas con el preparado. Evaluar la utilidad y el costo-beneficio del uso del preparado RV023 posterior a la cirugía artroscópica de rodilla.

Material y métodos

Se presenta el reporte de un trabajo prospectivo y longitudinal realizado en el Hospital Español de México de Enero del 2008 a Diciembre del 2009.

El preparado RV023 descrito en los antecedentes científicos, tanto en su proceso de elaboración, sus bases científicas y su composición, fue financiado totalmente por los autores, sin que ninguno de los participantes en este estudio, recibiera ningún tipo de patrocinio ni remuneración de cualquier clase, antes, durante o posterior a la publicación de este trabajo.

Se incluyeron 60 pacientes (35 hombres, 25 mujeres, edad promedio 30 años). Los pacientes se dividieron, de manera aleatoria, en tres grupos:

- Grupo A: 30 pacientes llamados «grupo experimental».
- Grupo B: 20 pacientes llamados «grupo control».
- Grupo C: 10 pacientes llamados «grupo testigo».

Todos los sujetos fueron seleccionados bajo los siguientes criterios:

- Pacientes que no tengan antecedente de trauma importante de rodilla
- Dolor de un año de evolución que no responde a AINES
- Pacientes que en la resonancia magnética no se evidenciara lesión meniscal, ligamentaria, ósea o condral importante

Los sujetos de los grupos A y B fueron sometidos a cirugía artroscópica de rodilla. Se realizaron los portales artroscópicos según la técnica descrita en la literatura, se observó la integridad de las estructuras articulares, se introdujo en la articulación un gancho palpador y se palparon las superficies cartilaginosas, articulares, femorales, tibiales y patelares evidenciando un reblandecimiento compatible con una lesión condral grado I de la clasificación de Outerbridge. A continuación se realizó un lavado articular con solución glicina en un lapso de 5 minutos. Se realizó el cierre de la incisión cutánea con puntos separados de nylon 3-0. A los sujetos del grupo experimental le fueron administrados 4 centímetros cúbicos del preparado RV023 vía intraarticular en la rodilla intervenida y a los sujetos del grupo B se le administró 4 cc de hialuronato G-F20. Los sujetos recibieron medicamentos analgésicos, antibióticos antes, durante o después del evento quirúrgico.

Los sujetos fueron observados de manera continua durante las primeras 72 horas posteriores a la cirugía, comenzando al momento en que los mismos despertaron del evento anestésico, y dividiéndose este lapso en 12 períodos de 6 horas cada uno como se muestran en las gráficas de recolección de datos serie A o «postoperatorio inmediato»

y posteriormente fueron observados y evaluados de manera cotidiana durante los siguientes 27 días para adquirir los datos de la serie B o «postoperatorio mediato».

Análisis de los datos

La captura de la información se llevó a cabo en los formatos específicamente para el efecto, que se muestran en la sección de anexos. Los resultados fueron comparados por el método de las variables pareadas, para la obtención de las variaciones estadísticas.

Resultados

El promedio de tiempo de duración del evento quirúrgico fue de 90 minutos, con un rango de 60 a 120 para ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas como se muestra en la *gráfica 1* ($p < 0.006$).

El promedio de tiempo desde la finalización del evento quirúrgico y la desaparición de los efectos anestésicos en recuperación de los sujetos fue de 45 minutos para ambos grupos con un rango entre los 30 y los 60 minutos, con ausencia de diferencia estadísticamente significativa como se muestra en la *gráfica 2* ($p < 0.005$).

En el rubro «movilidad» se consideraron tres condicionantes posibles: la movilidad completa, movilidad parcial y la inmovilidad, considerándose movilidad completa al logro de una flexión de 20°. La movilidad parcial se consideró cuando el sujeto logró una flexión menor de 20° y mayor de 10°. Se consideró ausencia de movilidad a los sujetos que lograron flexionar la rodilla menos de 10°.

En el rubro marcha, se obtuvo una media del tiempo en el cual los 60 sujetos lograron deambular a las 24 horas postquirúrgicas. Se consideró marcha normal a los sujetos que lograron una distancia de 3 metros. Marcha retardada a los que lograron una distancia de 1.5 metros y marcha limitada a los sujetos que lograron únicamente desplazarse medio metro sin dolor.

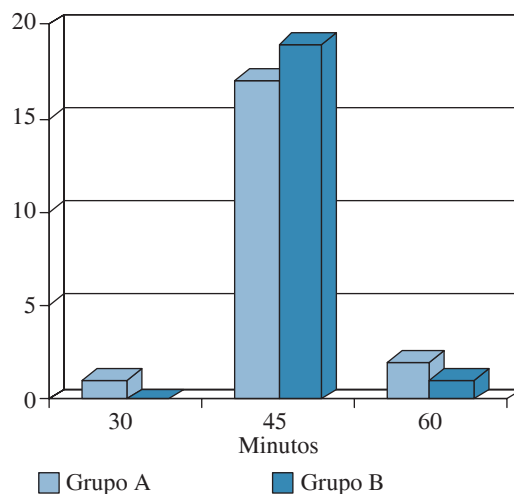
El apartado movilidad previo a la cirugía, se documentó que todos los sujetos recorrieron por lo menos medio metro sin dolor. Esta actividad fue considerada movilidad normal.

A todos estos apartados se les asignó un valor numérico siendo:

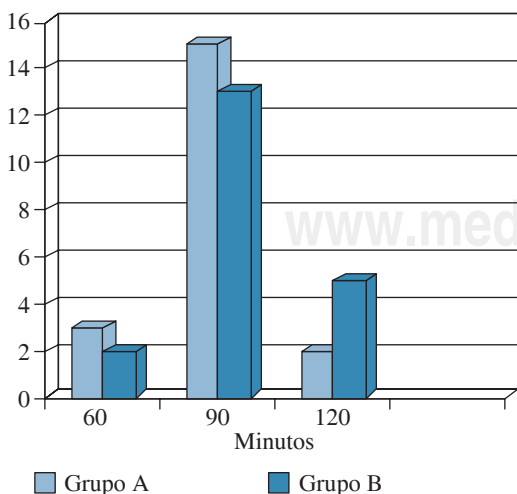
De los sujetos del grupo A, 75% presentaban recuperación completa al 4to día de postoperatorio, mientras que sólo 20% de los sujetos del grupo B (*Gráfica 3*) lo hacían. Aun antes, a las 24 horas, 82% de los sujetos del grupo control, presentaban flexión parcial de la extremidad mientras que 96% de los sujetos del grupo de estudio lo hacían (*Gráfica 4*).

En cuanto a la marcha, el grupo A presentó a las 24 horas una marcha considerada normal en 40% de los sujetos mientras que sólo 5% de los del grupo control tenían marcha normal a las 24 horas. A las 48 h 85% de los sujetos del grupo experimental tenían una marcha normal, en comparación con sólo 30% de los sujetos del grupo B.

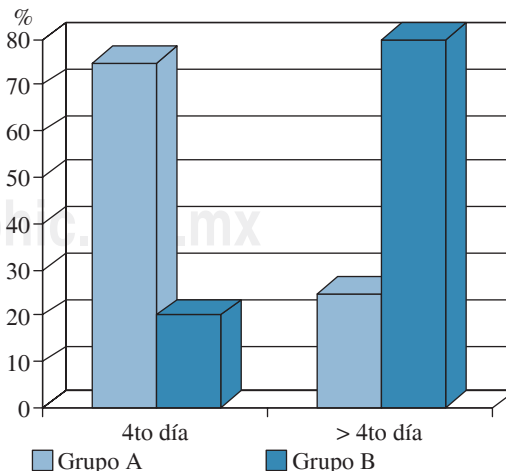
A las 24 horas 55% de los sujetos del grupo control permanecía con marcha limitada, comparado con sólo 5% del



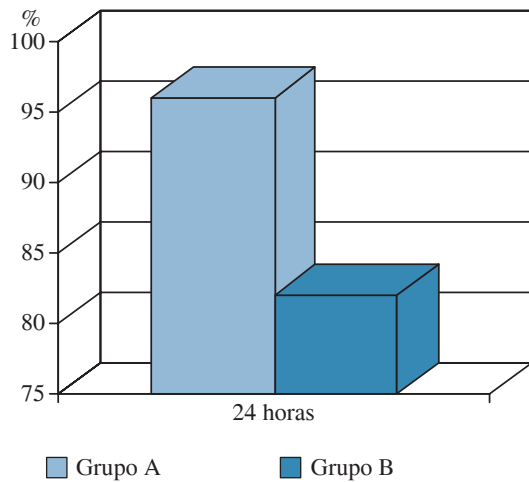
Gráfica 2. Duración de los efectos anestésicos postquirúrgicos.



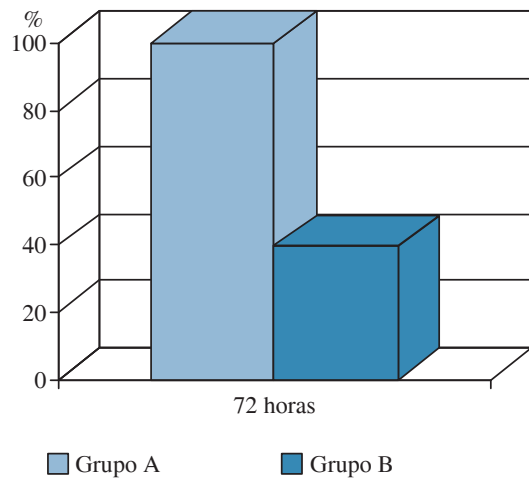
Gráfica 1. Duración del evento quirúrgico.



Gráfica 3. Comparación entre grupos del lapso para la recuperación de marcha.



Gráfica 4. Comparación de ambos grupos de la flexión parcial de la rodilla a las 24 horas.



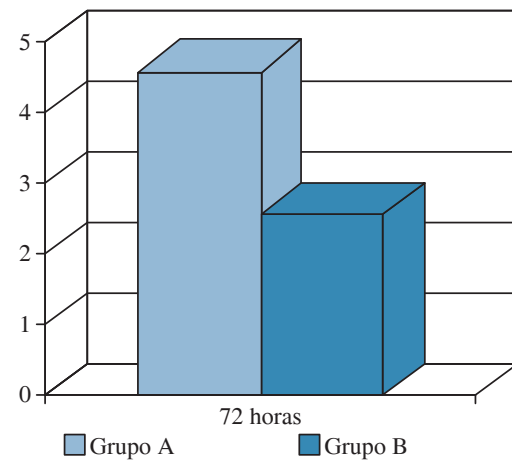
Gráfica 5. Comparación a las 72 horas para la deambulación entre ambos grupos.

grupo experimental, mientras que a las 72 horas (*Gráfica 5*) todos los sujetos del grupo de estudio tenían una movilidad considerada como normal, mientras que 60% de los sujetos del grupo control aún presentaban algún grado de limitación.

Los scores de la función total fueron: 1.26 para el grupo de estudio y 0.54 para el grupo control a las 24 horas; y 4.58 para el grupo de estudio y 2.57 para el grupo control de un máximo de 6 puntos, a las 72 horas (*Gráfica 6*).

Discusión

La mayoría de los autores coincide en que una de las limitantes para la rápida reintegración de los pacientes a sus actividades habituales es la alteración de la fisiología articular que el mismo evento quirúrgico produce de manera inevitable. Por lo que se han diseñado y utilizado diversos preparados, compuestos y medicamentos que buscan restablecer la fisiología normal de la articulación en el postoperatorio inmediato.²²⁻⁴³



Gráfica 6. Comparación entre ambos grupos de scores de función a las 72 horas.

Se han descrito múltiples factores que alteran esa fisiología normal articular de la que hablamos, como son: ausencia del líquido sinovial, presencia de un sangrado activo intraarticular, inflamación de la sinovial como respuesta al trauma quirúrgico y el dolor asociado a la cirugía. Los autores que investigaron y describieron estos factores y otros que los corroboraron y reprodujeron, propusieron, cada uno en su momento, múltiples métodos con la finalidad de disminuir o evitar la presencia o desarrollo de estos factores, sin embargo, cada uno de ellos se enfocó a uno o dos de éstos, obteniendo así como resultado mejorías parciales, sin lograr erradicar de manera total todos los factores que se presentan en esta condición particular.

En este estudio el género fue identificado como importante en cuanto a la diferencia en el tratamiento en ambos grupos, ya que las mujeres tuvieron una menor respuesta, demostrando una diferencia biológica que pudiera dar pie a realizar más trabajos de investigación para entender este comportamiento.

Siguiendo los estatutos que marca la Declaración de Helsinki, en este trabajo no se utilizó un grupo placebo, ya que la declaración estipula: «los beneficios, riesgo y efectividad de un nuevo método debe ser probado *versus* los mejores métodos actuales profilácticos, diagnósticos y terapéuticos».

La recolección de los datos de nuestro estudio fue realizado por residentes de la especialidad de ortopedia de nuestro hospital y bajo la supervisión de ortopedistas titulados para que la falta de experiencia en cuanto al manejo de pacientes y medición de los arcos de movilidad no afectara los resultados y no sesgara las muestras.

Considero que la importancia de nuestro estudio es que ha demostrado que se puede reducir de manera significativa todos los factores que impiden la restitución tardía de una fisiología normal de la articulación, quedando esto demostrado en el tiempo tan corto en que logramos que la rodilla presentara un comportamiento funcional prácticamente similar al de una rodilla normal.

Aunque el hialuronato G-F20 provee modesta mejoría en cuanto a la funcionalidad del paciente, para nuestro beneplácito, durante el presente trabajo, se observan mejores resultados con la aplicación del compuesto RV023, en base a este conocimiento nosotros no consideramos la aplicación de hialuronato G-F20 como el medicamento de primera línea para tratar a los pacientes que han sido sometidos a artroscopía, dando pie con esto, a seguir aplicando el RV023 y así poder ampliar la muestra de pacientes para futuros estudios, comparar el compuesto RV023 y probar su utilidad en diferentes casos de lesión condral y osteoartritis de rodilla en estadios iniciales antes de ser sometidos a un tratamiento artroscópico, pudiendo alargar la vida funcional de la rodilla.

El restablecimiento prácticamente inmediato de la función articular redundará en un menor tiempo de rehabilitación y coadyuvará con el objetivo final de la casi inmediata reincorporación de los pacientes a sus actividades normales, con sus consecuentes beneficios sociales, económicos, laborales y psicológicos tanto para el paciente, su familia y la sociedad.

El uso del preparado RV023 en el postoperatorio inmediato a la cirugía artroscópica de rodilla en pacientes fue de utilidad en comparación con los sujetos en que esta preparación no fue empleada. Queda demostrada la seguridad del uso del preparado, ya que no se presentó ningún caso de reacciones secundarias, alergias, además de la ausencia de cualquier tipo de complicación atribuible al uso del mismo. Los sujetos tratados con el preparado RV023 presentaron un período de recuperación significativamente menor que el grupo de sujetos en que no se empleó el preparado, con diferencias estadísticamente significativas.

Los antecedentes científicos en que el presente estudio se basó para su diseño, forma de evaluación y fórmula de la preparación objeto del estudio, han demostrado su congruencia con la biocinética de cada uno de los componentes por separado y su apego al comportamiento esperado según la hipótesis una vez que se ha compuesto una preparación única. Por lo anterior, sustentamos que el uso del preparado RV023 tendrá excelentes resultados en su utilización en pacientes y esto expondrá los beneficios del uso de la fórmula que proponemos.

Bibliografía

- Waddell DD, Bert JM: The use of hyaluronan after arthroscopic surgery of the knee. *Arthroscop Rel Surg* 2010; 26(1): 105-11.
- Metcalfe RW: Operative arthroscopy of the knee. *AAOS Instr Course Lect* 1981; 30: 357.
- McGinty JB, Matza RA: Arthroscopy of the knee, evaluation of an out-patient procedure under local anesthesia. *JBJS* 1978; 60-A: 787.
- The memories of the International Arthroscopy Association Meeting, Philadelphia, PA. 1980.
- Rasmussen S, Larsen AS, Thomsen ST, Kehlet H: Intraarticular glucocorticoid, bupivacaine and morphine reduces pain, inflammatory response and convalescence after arthroscopic meniscectomy. *Pain* 1998; 78(2):131-4.
- Chan ST: Intraarticular morphine and bupivacaine for pain relief after therapeutic arthroscopic knee surgery. *Singapore Med J* 1995; 36(1): 35-7.
- Lundin O, Rydgren B, Sward L, Karlsson J: Analgesic effects of intra-articular morphine during and after knee arthroscopy: a comparison of two methods. *Arthroscopy* 1998; 14(2): 192-6.
- De Andres J, Valia JC, Barrera L, Colomina R: Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of three different regimens. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15(1): 10-5.
- Lyons B, Lohan D, Flynn CG, Joshi GP, O'Brien TM, McCarroll M: Intra-articular analgesia for arthroscopic meniscectomy. *Br J Anaesth* 1995; 75(5): 552-5.
- Reuben SS, Sklar J, El-Mansouri M: The preventive analgesic effect of intra-articular bupivacaine and morphine after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(4): 923-6.
- Gurkan Y, Kilickan L, Buluc L, Muezzinoglu S, Toker K: Effects of diclofenac and intra-articular morphine/bupivacaine on postarthroscopic pain control. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65(10): 741-5.
- Leopold SS, Redd BB, Warne WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S: Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *JBJS Am* 2003; 85-A(7): 1197-203.
- Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI: The role of viscosupplementation with hylan G-F20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F20 alone, hylan G-F20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3(4): 213-25.
- Leopold SS, Warne WJ, Pettis PD, Shott S: Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan G-F20 (synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *JBJS Am* 2002; 84-A(9): 1619-23.
- Karlsson J, Sjögren 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(11): 1240-8.
- Brandt KD, Block JA, Michalski JP: Efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop* 2001; 38(5): 130-43.
- Sambrook PN, Champion GD, Browne CD: Corticosteroid injection for osteoarthritis of the knee: peripatellar compared to intra-articular route. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7(6): 609-13.
- Puttick MP, Wade JP, Chalmers A: Acute local reactions after intra-articular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995; 22(7): 1311-4.
- Forster MC, Straw R: A prospective randomized trial comparing intra-articular Hyalgan injection and arthroscopic washout for knee osteoarthritis. *Knee* 2003; 10(3): 291-3.
- Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5(3): 153-60.
- Smith MD, Wetherall M: A randomized placebo-controlled trial of arthroscopic lavage versus lavage plus intra-articular corticosteroids in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2003; 16(2): 220-5.
- Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G: Viscosupplementation with hylan G-F 20: A 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998; 20: 410-23.
- Scale D, Wobig M, Wolpert W: Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: A treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994; 55: 220-32.
- 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.
- Carrabba MP, Paresce E, Angelini M, Re KA, Torchiana EEM, Perbellini A: The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 25-31.
- 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.
- Huskiison EC, Donnelly S: Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999; 38: 602-7.

28. 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.
29. Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV: Efficacy of hylan G-F20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective randomized clinical trial. *Knee* 2008; 15: 318-24.
30. Kemper F, Gebhardt U, Meng T, Murray C: Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F20 in 4,253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1261-9.
31. Kahan A, Lleu PL, Salin L: Prospective randomized study comparing the medico-economic benefits of hylan G-F20 vs conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 276-81.
32. Raynauld JP, Torrance G, Band P, et al: A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (part 1 of 2): Clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 506-17.
33. Clarke S, Lock V, Duddy J, Sharif M, Newman JH, Kirwan JR: Intra-articular hylan G-F20 (Synvisc) in the management of patellofemoral osteoarthritis of the knee (POAK). *Knee* 2005; 12: 57-62.
34. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C: A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004; 31: 333-43.
35. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R: Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996; 23: 1579-85.
36. Wobig M, Beks P, Dickhut A, Maier R, Vetter G: Open-label multicenter trial of the safety and efficacy of viscosupplementation with hylan G-F20 (Synvisc) in primary osteoarthritis of the knee. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: S24-S31.
37. Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB, Rydlewicz JA: Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 390: 173-81.
38. Waddell DD, Bricker D: Clinical experience with the effectiveness and tolerability of hylan G-F20 in 1047 patients with osteoarthritis of the knee. *J Knee Surg* 2006; 19: 19-27.
39. Neustadt DH: Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 307-11.
40. Kirchner M, Marshall D: A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 154-62.
41. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD005321.
42. 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: 538-45.
43. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT: Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A metaanalysis. *JAMA* 2004; 290: 3115-21.