

Avances en la terapia basada en ácido hialurónico para pacientes con osteoartritis

Advances in hyaluronic acid-based therapy for patients with osteoarthritis

Cynthia Estefanía Taipe Reinoso^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8996-3847>

Carina Elizabeth Guano Sinchiguano¹ <https://orcid.org/0000-0001-6507-3233>

Cristian Alexis Quisilema Pulupa² <https://orcid.org/0000-0001-9156-0246>

Maura Lilian Vallejo Piedra¹ <https://orcid.org/0000-0003-2007-9388>

¹Universidad Central del Ecuador. Pichincha, Ecuador.

²Universidad de las Américas. Pichincha, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: stefytaiepe@gmail.com

RESUMEN

La osteoartritis se considera una de las principales causas de discapacidad funcional. Es una enfermedad crónica y degenerativa que presenta un pico de incidencia en personas mayores de 60 años. El propósito de este trabajo es mostrar los avances en la terapia de pacientes con osteoartritis basada en ácido hialurónico para pacientes con osteoartritis. El ácido hialurónico posee funciones en la articulación que abarcan la lubricación, servir como relleno de espacio para permitir que la articulación permanezca abierta y la regulación de actividades celulares como la unión de proteínas. Cada vez hay más pruebas de que, dentro del espectro de derivados disponibles del ácido hialurónico, la eficacia de los productos de ácido hialurónico con un alto peso molecular es superior a la eficacia de los derivados con un bajo peso molecular. Aprovechando el control espacial de ciertos tipos de hidrogeles de ácido hialurónico, se están desarrollando sistemas de microdispositivos que pueden encapsular células madre embrionarias viables y luego recuperarlas mediante interrupción mecánica. Estas células madre podrían usarse para el tratamiento de enfermedades como la osteoartritis. El ácido hialurónico es un fármaco que puede para ayudar a reducir los efectos secundarios de la osteoartritis.

Palabras clave: lubricación; ácido hialurónico; tratamiento; osteoartritis.

ABSTRACT

Osteoarthritis is considered one of the main causes of functional disability. Osteoarthritis conceptualized as a chronic and degenerative disease that presents a peak incidence in people older than 60 years. To show advances in hyaluronic acid-based therapy for patients with osteoarthritis. Hyaluronic acid has functions in the joint that include lubrication, which serves as a filling of space to allow the joint to remain open and the regulation of cellular activities such as protein binding. Hyaluronic acid is a potential drug to help reduce the side effects of osteoarthritis.

Keywords: lubrication; hyaluronic acid; treatment; osteoarthritis.

Recibido: 17/10/2020

Aprobado: 01/11/2020

Introducción

La osteoartritis es una enfermedad articular degenerativa que con frecuencia afecta las manos y las articulaciones del cuerpo que soportan peso,⁽¹⁾ y se considera una de las principales causas de discapacidad funcional, pues el paciente no solo sufre el dolor persistente, sino además se suma la rigidez y la movilidad limitada. También afecta directamente su calidad de vida con comorbilidad física y mental.^(2,3)

La osteoartritis es poco conocida debido a su gran complejidad e interacción de varios factores biológicos, tales como alteraciones genéticas, déficit de hormonas sexuales y envejecimiento. Muchas pruebas recientes se han centrado en marcadores moleculares que implican el estado senescente inducido por el estrés de los condrocitos.⁽⁴⁾ El término “condrosenescencia” se ha utilizado actualmente para describir el deterioro de la función condrocítica dependiente de la edad.

Los enfoques terapéuticos para la osteoartritis son limitados debido a su compleja fisiopatología. De acuerdo con las directrices y recomendaciones de la Sociedad Internacional de Investigaciones de Osteoartritis (OARSI) para el manejo de la osteoartritis, se ha establecido un conjunto básico de modalidades de terapia basadas en evidencia.⁽⁵⁾

Estas modalidades incluían productos no farmacológicos como educación y conciencia del paciente, ejercicio físico y ayudas para la rehabilitación.

Las modalidades farmacológicas varían desde la prescripción de acetaminofén, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos y agentes inhibidores selectivos de la COX-2 e incluso la prescripción de opioides. Los AINE son los agentes más recetados contra la osteoartritis. A pesar de la eficacia establecida de los AINE para aliviar el dolor por osteoartritis, su uso a largo plazo se asocia con posibles efectos adversos dañinos. Además, existe una amplia heterogeneidad en su respuesta personalizada debido a las interacciones farmacogenómicas.⁽⁶⁾

El otro potencial terapéutico no quirúrgico son los métodos son sulfato de condroitina, glucosamina e inyecciones intraarticulares de viscosuplementos, corticosteroides o productos derivados de la sangre. Sin embargo, existe una controversia sobre su eficacia completa y seguridad a largo plazo para mejorar a los pacientes sintomáticamente.⁽⁷⁾

Sorprendentemente, la fisioterapia, como el ejercicio de la mente y el cuerpo, los ejercicios de entrenamiento de fuerza y los ejercicios aeróbicos han mostrado algunos resultados prometedores para mejorar el pronóstico de la osteoartritis, siempre y cuando los pacientes cumplan constantemente con su régimen de fisioterapia. Los suplementos nutricionales como dimetilsulfóxido (DMSO) y metilsulfonilmetano (MSM), presentes en plantas verdes, frutas y verduras, se han probado con éxito limitado.

En las últimas décadas, existe una tendencia constante a usar inyecciones intraarticulares de corticosteroides, analgésicos/antiinflamatorios, colágeno polimerizado, medicamentos anticitocinas o ácido hialurónico como modalidades alternativas para maximizar el efecto tópico y minimizar los efectos adversos sistémicos. Se ha demostrado que cada inyección reduce el dolor en los pacientes de alguna forma, aunque los tratamientos con ácido hialurónico parecen ser los más seguros y duran más tiempo.

El objetivo de este trabajo es mostrar avances en la terapia basada en ácido hialurónico para pacientes con osteoartritis.

Desarrollo

El ácido hialurónico es un polímero lineal con un elevado peso molecular que se encuentra en gran abundancia en el líquido sinovial, y le proporciona sus propiedades viscoelásticas. Se compone de residuos alternos de N-acetil-glucosamina y ácido d-glucurónico unidos por

enlaces β (1-4) y β (1-3) con una masa molecular que varía de 6500 a 10 900 kDa. Sus funciones en la articulación incluyen la lubricación, que sirve como relleno de espacio para permitir que la articulación permanezca abierta y la regulación de actividades celulares como la unión de proteínas.⁽⁸⁾

La viscosuplementación consiste en administrar inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronato con el objetivo de restaurar las propiedades elásticas y viscosas del líquido sinovial y así reconstruir la homeostasis alterada en distintas estructuras enfermas como la articulación osteoartrósica.⁽⁹⁾

Durante la progresión de la osteoartritis, el ácido hialurónico endógeno en la articulación de un peso molecular alto (6500-10 900 kDa) se despolimeriza en un peso molecular inferior (2700-4500 kDa), que en consecuencia disminuye las propiedades mecánicas y viscoelásticas del líquido sinovial en la articulación afectada.⁽¹⁰⁾ Por lo tanto, las inyecciones de ácido hialurónico exógenas se han utilizado clínicamente para mitigar las funciones maceradas del ácido hialurónico endógeno despolimerizado de pacientes con osteoartritis.⁽¹⁰⁾

Aunque el ácido hialurónico exógeno no restaura y reemplaza las propiedades completas y actividades del ácido hialurónico endógeno despolimerizado del líquido sinovial, puede inducir un alivio satisfactorio del dolor a través de varios mecanismos. Estos mecanismos incluyen la síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglucanos, efecto antiinflamatorio y mantenimiento de la viscoelasticidad.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, existe una clara heterogeneidad en la trayectoria terapéutica para pacientes con artrosis tras inyecciones de ácido hialurónico. Algunos estudios informan un efecto beneficioso general, mientras que otros informan que solo hay un pequeño beneficio.⁽¹⁰⁾

Una de las posibles razones del efecto variable de los tratamientos con ácido hialurónico en pacientes con osteoartritis son los niveles de hialuronidasas en el líquido sinovial de un paciente. Las hialuronidasas son una familia de enzimas que degradan el ácido hialurónico mediante la escisión de los enlaces β (1-4) de ácido hialurónico, fracturando la molécula grande en pedazos más pequeños antes de degradarla.⁽¹¹⁾

Formas de administrar el ácido hialurónico para el tratamiento de la osteoartritis

El ácido hialurónico se administra a pacientes con osteoartritis a través de dos formas principales: ya sea la administración oral o mediante inyección local que se encuentra en

varias presentaciones. Cada producto difiere en muchas características, incluida la fuente (biofermentación animal *versus* bacteriana utilizando organismos modificados), peso molecular medio que varía de (500 a 6000 kDa), distribución del peso molecular, estructura molecular (lineal, reticulada o ambas), método de reticulación, concentración (0,8-30 mg/mL), volumen de inyección (0,5-6,0 mL) y posología.⁽¹²⁾

Aunque la fuente animal de ácido hialurónico se consideró como una fuente tradicional durante muchos años, ya se han realizado muchas investigaciones para desarrollar alternativas para obtener ácido hialurónico, como la biofermentación con organismos genéticamente modificados. Esta fuente bacteriana modificada actualmente se utiliza como fuente principal, ya que está asociado con menores costos y menos efectos secundarios.⁽¹³⁾

Mediante el tratamiento oral con ácido hialurónico, el cuerpo absorbe el polímero de alto peso molecular como un polisacárido descompuesto de 2 a 6 miembros. Un mecanismo de acción propuesto muestra que el ácido hialurónico ingerido se une al receptor Toll-like 4 y promueve las expresiones de interleucina-10 y señalización de citoquinas, que conducen a la antiinflamación de la artritis.⁽¹⁴⁾

Una revisión sistemática de 13 informes sobre ensayos clínicos de ácido hialurónico oral, encontró que los pacientes que estaban en un régimen de ácido hialurónico altamente puro informaron un efecto beneficioso sobre el dolor de rodilla en comparación con el placebo.⁽¹⁵⁾

El tratamiento farmacológico inicial para pacientes con osteoartritis sintomática de rodilla generalmente abarca medicamentos para el dolor de acción rápida como acetaminofén o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE han demostrado ser eficaces en la reducción del dolor y la mejora funcional en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla.

El tratamiento con AINE está relacionado con un mayor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares graves, lo que indica un uso limitado de AINE solamente.⁽¹⁶⁾ El perfil de seguridad de los AINE contradice el carácter crónico de la artrosis de rodilla en la que a menudo se requiere un tratamiento sintomático prolongado. Además, las intervenciones no farmacológicas como el entrenamiento de fuerza, el ejercicio y el control del peso se agregan al régimen de tratamiento.⁽¹⁷⁾

Un tratamiento alternativo para los pacientes con artrosis de rodilla es la terapia de inyección intraarticular con ácido hialurónico.^(18,19) Esta terapia produce efectos similares en la reducción del dolor y la mejora de la función en comparación con el uso de AINE, sin los efectos secundarios antes mencionados.⁽²⁰⁾

La eficacia de la inyección intraarticular de ácido hialurónico se ha investigado ampliamente en ensayos controlados aleatorios (ECA) y posteriormente en varias revisiones sistemáticas y metaanálisis.^(18,21) La eficacia máxima de una serie de inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico se alcanza entre 1 y 2 meses y los efectos residuales existen hasta 6 meses.⁽¹⁸⁾

Cada vez hay más pruebas de que, dentro del espectro de derivados disponibles del ácido hialurónico, la eficacia de los productos de ácido hialurónico con un alto peso molecular es superior a la eficacia de los derivados con un bajo peso molecular.⁽²²⁾

Limitando los resultados de los metanálisis a ensayos de alta calidad solamente, el efecto sobre el dolor sigue siendo clínicamente relevante a favor del ácido hialurónico intraarticular.⁽¹⁷⁾

Aún no se ha evaluado la efectividad de ácido hialurónico de alto peso molecular en pacientes con artrosis de rodilla en edad laboral. La relevancia radica en el hecho de que el número de pacientes con artrosis de rodilla en edad laboral está aumentando y las opciones de tratamiento quirúrgico como la artroplastia total o parcial de rodilla son menos elegibles en estos pacientes, especialmente cuando están involucrados en una ocupación físicamente exigente.

La tasa de revisión de la artroplastia de rodilla en estos pacientes es alta y la vida útil de la prótesis es limitada.⁽²³⁾ Además, los costos de la pérdida de productividad en el trabajo debido a la osteoartritis sintomática de rodilla son altos en pacientes en edad laboral.⁽²⁴⁾

A diferencia del tratamiento oral, la molécula de ácido hialurónico completa se introduce en el líquido sinovial de la articulación afectada, proporcionando una variedad de mecanismos diferentes para el alivio de los síntomas.⁽²⁵⁾ Estos incluyen mejorar la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, alterando la inflamación de mediadores para alejarse de la degradación, reducir la motilidad de los linfocitos y mantener el grosor del cartílago, el área y la suavidad de la superficie.

Sin embargo, debe afirmarse que estos no son el único mecanismo de acción propuesto para el ácido hialurónico inyectado localmente y que se deben realizar más ensayos para investigar a fondo los efectos fisiológicos del tratamiento.

Basada en el estudio de un grupo importante de ensayos, la terapia con ácido hialurónico inyectado localmente es un tratamiento eficaz contra la osteoartritis teniendo en cuenta sus efectos sobre el dolor, la función y la evaluación global del paciente.⁽²⁶⁾ En términos de seguridad, también se ha demostrado que no hay efectos secundarios negativos estadísticamente significativos en pacientes que reciben tratamiento inyectable.⁽²⁷⁾

Los estudios han demostrado que tanto las inyecciones locales como la suplementación oral de ácido hialurónico pueden combatir los síntomas de osteoartritis, en los pacientes con osteoartritis temprana.⁽²⁸⁾ También hay estudios que han demostrado que, si se combinan estos dos tipos de tratamientos, la suplementación oral de ácido hialurónico puede extender los beneficios de los tratamientos de inyección.⁽²⁹⁾

Otras aplicaciones del ácido hialurónico

El ácido hialurónico sirve como un material valioso para crear hidrogeles que ayudan en la curación debido a sus propiedades no inmunogénicas, biodegradabilidad controlada, química de polimerización biocompatible y múltiples sitios de reacción diferentes. Sin embargo, el ácido hialurónico nativo no es útil y debe ser reticulado primero para proporcionar estabilidad y mejorar la funcionalidad de los geles.

Para reticular el ácido hialurónico se emplean diferentes métodos tales como reticulación de carbodiimida soluble en agua, reticulación de hidrazida polivalente, reticulación de divinilsulfona, reticulación de disulfuro y fotorreticulación a través de la conjugación de metacrilato de glicidilo-ácido hialurónico.⁽³⁰⁾

Los hidrogeles de ácido hialurónico reticulados tienen varias aplicaciones en el campo de la bioingeniería. Estos incluyen procesos como el suministro de células, el suministro de moléculas, la ingeniería de tejidos de cartílago y el desarrollo de sistemas de microdispositivos.⁽³¹⁾

Los andamios de hidrogel pueden integrarse con células madre mesenquimales para aumentar la eficacia de la capacidad regenerativa de dichas células. Cuando se combina con un hidrogel de ácido hialurónico, se ha demostrado que las células madre mesenquimales experimentan diferenciación condrogénica, lo que conduce a la formación de neocartílago y la recuperación de algunos de los cartílagos degradados de pacientes con artrosis.

Se diseñan procesos para combatir la calcificación y los cambios hipertróficos que conducen a una mayor condrogénesis. La molécula más común combinada con los andamios de ácido hialurónico son los factores de crecimiento, que recientemente se ha demostrado que pueden reclutar células madre endógenas para un sitio defectuoso y permitir la regeneración de tejidos.⁽³¹⁾ Con la ingeniería del tejido del cartílago, los condrocitos pueden encapsularse en redes de hidrogel para tratar el tejido del cartílago dañado.

Aprovechando el control espacial de ciertos tipos de hidrogeles de ácido hialurónico, se están desarrollando sistemas de microdispositivos que pueden encapsular células madre

embrionarias viables y luego recuperarlas mediante interrupción mecánica.⁽³¹⁾ Estas células madre podrían usarse para el tratamiento de enfermedades como la osteoartritis.

Los hidrogeles de ácido hialurónico a veces se sintetizan en andamios que pueden ayudar en la creación de tejido nuevo. En general, los modos de acción de los andamios dependen de sus propiedades físicas, propiedades de transporte de masa y propiedades biológicas. Específicamente esas propiedades indicadas dependen del peso molecular de ácido hialurónico, si está compuesto con otro polímero, grado de injerto, tipo de reticulante y densidades de reticulación, así como interacción con los receptores de la superficie celular.

Proyecciones para el uso clínico del ácido hialurónico

Al igual que con todos los tratamientos novedosos de enfermedades, los estudios en animales se diseñan continuamente para determinar la seguridad y la eficacia del tratamiento. Algunos ejemplos de estudios en animales con osteoartritis incluyen un tratamiento novedoso que combina ácido hialurónico, sulfato de condroitina y glucosamina (HACSNAG).⁽³²⁾

Hay autores que utilizaron un modelo de rata con osteoartritis en etapa temprana y demostraron que este nuevo compuesto (HACSNAG) proporcionó un efecto más condroprotector en el cartílago de las ratas en comparación con el tratamiento de ácido hialurónico solo.⁽³²⁾ En otro estudio se plantea que se examinó un nuevo conjugado compuesto por ácido hialurónico y metotrexato llamado DK226.⁽³³⁾

El metotrexato ha sido uno de los medicamentos más utilizados para la artritis reumatoide y recientemente se ha demostrado que ayuda en la osteoartritis de la rodilla.⁽³³⁾ Sus resultados evidenciaron que la inyección intraarticular de DK226 mostró efectos antiartríticos similares al metotrexato oral, pero eliminó los efectos secundarios nocivos que generalmente vienen con el tratamiento oral.⁽³³⁾

En un estudio realizado para investigar la biocompatibilidad y los efectos adversos del medicamento mencionado Gel-200,⁽³⁴⁾ utilizaron el modelo de rata con bolsa de aire subcutánea, así como las articulaciones de la rodilla de conejos normales.³⁴ Concluyeron demostrando que Gel-200 no inducía ninguna inflamación granulomatosa ni un engrosamiento significativo del cinturón fibroso que a menudo se observa en los modelos de bolsa de aire.⁽³⁴⁾ Esto se comparó con el medicamento Hylan G-F 20 Synvisc que hizo exactamente lo contrario y mostró una inflamación granulomatosa y un engrosamiento del cinturón fibroso.⁽³⁴⁾

Además, las nanopartículas compuestas de poli (d, ácido láctico) (PLA) o poli (d, ácido l-láctico-co-glicólico) (PLGA) cubiertas por ácido hialurónico anfifílico químicamente esterificado se consideran portadores de medicamentos para el tratamiento de la osteoartritis.⁽³⁵⁾ Se diseñó un estudio con modelos de ratas sanas para examinar si las nanopartículas tuvieron un efecto tóxico en las rodillas modelo.⁽³⁵⁾

También se demostró que las nanopartículas no modificaban las membranas sinoviales y no regulaban las citocinas IL-1 β y TNF- α .⁽³⁵⁾ Se realizó un estudio por separado utilizando 350 g de ratas Sprague-Dawley hembra para estudiar si las nanopartículas se retuvieron en la articulación y se concluyó que en el 70 % de las ratas, las nanopartículas se conservaron durante al menos una semana.⁽³⁶⁾

Como se ha señalado anteriormente, el tratamiento con ácido hialurónico ha mostrado muchos efectos beneficiosos en estudios y experimentos, tales como lubricación intraarticular, efectos antiinflamatorios, analgésicos y condroprotectores, entre otros. Sin embargo, teniendo en cuenta su costo, no siempre es el tratamiento recomendado para pacientes con artrosis.

De acuerdo con las pautas de la Sociedad Internacional de Investigación de Osteoartritis 2012 y las pautas del Colegio Americano de Reumatología del 2013, el tratamiento de ácido hialurónico no se recomienda ni se desaconseja debido a la inconsistencia de los estudios clínicos.^(37,38)

Para una gran cantidad de estudios investigados por ambas sociedades, se observó un gran efecto placebo que limitó el alcance de los datos.^(37,38) El tratamiento tampoco proporciona un alivio inmediato a la mayoría de los pacientes, ya que los estudios han demostrado que toma alrededor de 5 semanas antes de que los pacientes sientan el efecto completo del tratamiento. A pesar de la eficacia demostrada y la seguridad de los productos de ácido hialurónico.

Hay pocos efectos secundarios asociados que se limitan principalmente al dolor local y la hinchazón con inyecciones frecuentes. Todavía se requieren más investigaciones para obtener ácido hialurónico de masa molecular especialmente designada para optimizar el efecto clínico y ampliar sus aplicaciones.

Además, más ensayos controlados aleatorios con una muestra grande para evaluar no solo la eficacia del ácido hialurónico frente a otras terapias establecidas contra la osteoartritis, sino también los diferentes productos, dosis y la cantidad óptima de inyecciones.

Conclusiones

La osteoartritis es una enfermedad debilitante que afecta a una gran parte de la población. A medida que la edad general de la población continúa hacia una edad más avanzada, la prevalencia de la enfermedad solo aumentará. Por lo tanto, se necesita más investigación para controlar completamente la enfermedad y sus efectos secundarios.

El ácido hialurónico es un fármaco potencial para ayudar a reducir los efectos secundarios. Su eficacia se debe a los muchos métodos de acción que implementa, incluidos los efectos de lubricación, antiinflamatorios y condroprotectores. El tratamiento puede realizarse tanto por vía oral como a través de inyecciones intraarticulares.

Nuevos productos continuamente se están desarrollando para cambiar la composición de la molécula y combinarla con otras drogas para maximizar el efecto. El tratamiento con ácido hialurónico muestra un gran potencial que, con suerte, se descubrirá a través de una investigación continua.

Las inyecciones intraarticulares con ácido hialurónico de alto peso molecular añadido a la atención habitual son efectivas en pacientes en edad laboral. Resulta en personas que más responden a la terapia, así mejora el dolor y la función.

Referencias bibliográficas

1. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) *Osteoarthr Cartil.* 2013;21(1):16-21. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
2. Quintero M. Osteoartrosis: biología, fisiopatología, clínica y tratamiento. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
3. Solis U, Hernández IM, Prada DM, de Armas A, Ulloa A. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con osteoartritis. *Rev Cubana Reumatol.* 2013 [Acceso 25/01/2020];15(3):153-9. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/280>
4. Zhang W. 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.

5. Brosseau L. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part one: introduction, and mind-body exercise programs. *Clin Rehabil.* 2017;31(5):582-95.
6. Brosseau L. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part three: aerobic exercise programs. *Clin Rehabil.* 2017;31(5):612-24. Doi: <https://doi.org/10.1177/0269215517691085>
7. Brien S, Prescott P, Lewith G. Meta-analysis of the related nutritional supplements dimethyl sulfoxide and methyl sulfonyl methane in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011:528403. Doi: <https://doi.org/10.1093/ecam/nep045>
8. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop.* 2014;5(3):351-61.
9. González S, Soto M. Eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de las enfermedades articulares. *Rev Cubana de Reumatol.* 2018 [Acceso 25/01/2020];20(3):e34. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_serial&pid=1817-5996&lng=es&nrm=iso
10. Stern R, Jedrzejak MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev.* 2006;106(3):818-39.
11. Oe M. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr J.* 2016;15:11. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0128-2>
12. Asari A, Kanemitsu T, Kurihara H. Oral administration of high molecular weight hyaluronan (900 kDa) controls immune system via Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium. *J Biol Chem.* 2010;285(32):24751-8.
13. Tashiro T. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo controlled study over a 12-month period. *Sci World J.* 2012:167928.
14. Bellamy N. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(2):Cd005321.
15. Bannuru RR. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis —meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(6):611-19.
16. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769-79.

17. Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyere O, Al-Daghri N, Altman RD, *et al.* Use of intraarticular hyaluronic acid in the Management of Knee Osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1287-96.
18. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S28-33.
19. Alonso G, Villanueva P. Aplicaciones clínicas y efectos terapéuticos de la viscosuplementación en la artrosis de rodilla. *Rev Ortop Traumatol*. 2002;5:458-64.
20. Fernández A, Couceiro JM, Cotón F. Estudio multicéntrico de la eficacia del tratamiento intraarticular con ácido hialurónico (Adant®) en artrosis de rodilla. *Rev Esp Reumatol*. 2003;30(2):57-65.
21. Castellano JA, Pérez A. Evidencia de la eficacia del ácido hialurónico intraarticular en el tratamiento de la artrosis de rodilla. *Rev Soc Val Reuma*. 2007;2(2):61-2.
22. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intraarticular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med*. 2016 Aug;44(8):2158-65. Doi: <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>
23. Julin J, Jamsen E, Puolakka T, Konttinen YT, Moilanen T. Younger age increases the risk of early prosthesis failure following primary total knee replacement for osteoarthritis. A follow-up study of 32,019 total knee replacements in the Finnish arthroplasty register. *Acta Orthop*. 2010;81(4):413-9.
24. Hermans J, Koopmanschap MA, Bierma-Zeinstra SM, van Linge JH, Verhaar JA, Reijman M, *et al.* Productivity costs and medical costs among working patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):853-61.
25. Panuccio E, Memeo A, Richetta S. Evaluation of the combined treatment of oral viscosupplementation with hyaluronic acid intra-articular injection on symptomatic knee osteoarthritis. *Clin Ter*. 2015;166(5):e321-e6. Doi: <https://doi.org/10.7417/T.2015.1886>
26. Baier Leach J. Photocrosslinked hyaluronic acid hydrogels: natural, biodegradable tissue engineering scaffolds. *Biotechnol Bioeng*. 2003;82(5):578-89.
27. Xu X. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a Natural Polysaccharide to Complex Networks. *Soft Matter*. 2012;8(12):3280-94.
28. Fakhari A. Biomedical application of hyaluronic acid nanoparticles. [PhD thesis]. Kansas: Faculty of the University of Kansas. Jan 19, 2012. [Acceso 25/01/2020]. Disponible en:

https://kuscholarworks.ku.edu/bitstream/handle/1808/9825/Fakhari_ku_0099D_11965_DATA_1.pdf;sequence=1

29. Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Adv Mater*. 2011;23(12):H41-H56.
30. Sun SF. Comparison of single intra-articular injection of novel hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with synvisc-one for knee osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(6):462-71.
31. Hangody L. Intraarticular injection of a cross-linked sodium hyaluronate combined with triamcinolone hexacetonide (cingal) to provide symptomatic relief of osteoarthritis of the knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial. *Cartilage*. 2018 Jul;9(3):276-83. Doi: <https://doi.org/10.1177/1947603517703732>
32. Tamura T. Novel hyaluronic acid–methotrexate conjugate suppresses joint inflammation in the rat knee: efficacy and safety evaluation in two rat arthritis models. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:79.
33. Ishikawa M. Biocompatibility of cross-linked hyaluronate (Gel-200) for the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2014;22(11):1902-9.
34. Zille H. Evaluation of intra-articular delivery of hyaluronic acid functionalized biopolymeric nanoparticles in healthy rat knees. *Biomed Mater Eng*. 2010;20(3):235-42.
35. Morgen M. Nanoparticles for improved local retention after intra-articular injection into the knee joint. *Pharm Res*. 2013;30(1):257-68.
36. McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88.
37. Hochberg MC. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465-74.
38. Gigis I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia*. 2016 [Acceso 25/01/2020];20(1):26-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895439/>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Contribución de los autores

Cynthia Estefanía Taipe Reinoso: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Carina Elizabeth Guano Sinchiguano: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Cristian Alexis Quisilema Pulupa: Contribución a la idea y diseño del estudio. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Maura Lilian Vallejo Piedra: Contribución a la idea y diseño del estudio. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.