



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**" EFICACIA CLÍNICA COMPARATIVA DE VISCOCUPLEMENTACIÓN
ORTHOVYSC, SUPRAHYAL, SYNVIS, PLASMA RICO EN PLAQUETAS GPS II , EN
OSTEOARTROSIS DE RODILLA.**

"

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA

PRESENTA:

DR. CARLOS DAVID ROSAS BELLO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. CESAREO TRUEBA DAVALILLO.**

**ASESOR DE TESIS: DR. CESÁREO TRUEBA VASAVILBASO./ DRA. ERLA
MEDINA LÓPEZ.**



CIUDAD DE MÉXICO

MAYO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR. FÉLIX ISAAC GIL ORBEZO
JEFE DEL SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. CESAREO TRUEBA DAVALILLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. CESAREO TRUEBA VASAVILBASO
ASESOR DE TESIS
TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DRA. ERLA MEDINA LÓPEZ
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
HOSPITAL MÉDICA SUR

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
2. Pregunta de investigación.....	5
3. Objetivos.....	5
4. Hipótesis.....	5
5. Material y Métodos.....	5
d. Criterios de selección.....	5
• Criterios de inclusión.....	5
• Criterios de exclusión.....	6
• Criterios de eliminación.....	6
6. Diseño del estudio.....	6
7. Análisis estadístico.....	6
8. Consideraciones éticas.....	7
9. Resultados.....	7
10. Discusión.....	10
11. Conclusiones.....	11
12. Bibliografía.....	12

INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) es una enfermedad articular discapacitante y progresiva por degeneración del cartílago y lesión del hueso subcondral asociado a cambios en los tejidos blandos, ocasionando repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. En su etiopatogenia intervienen múltiples factores —genéticos, ambientales, metabólicos y traumáticos—. Es la causa más común de artritis, la rodilla es la articulación más afectada y es la primer causa de discapacidad en adultos de la tercera edad.^{1-3, 13, 17-20}

El aumento de la prevalencia de OA y los costos médicos relacionados con la Artroplastía Total de Rodilla (ATR) son motivo de búsqueda de agentes que puedan retrasar la progresión de la misma. Más del 60% de las personas mayores de 60 años presentan alguna anomalía cartilaginosa en una articulación mayor.^{3, 4, 19, 20}

Todas las estrategias para tratamiento de OA hoy han sido dirigidas a reducir el dolor y mantener o mejorar la movilidad de la articulación. Existe un consenso general entre las guías americanas y europeas de que el tratamiento inicial de OA de rodilla debe incluir pérdida de peso y fortalecimiento muscular, aparatos de descarga y AINEs -paracetamol de primera línea- y cambio de estilo de vida.^{1,3-7,13, 19, 20}

Diferentes estudios han confirmado que el ácido hialurónico (AH) interactúa con mediadores de la inflamación realizando un recambio de la matriz celular en las articulaciones, reduciendo la apoptosis de los condrocitos y ejerciendo un efecto condroprotector.^{11,12} La viscosuplementación (VS) es útil disminuyendo el dolor y de esta manera mejorando la calidad de vida de los pacientes. El AH interactúa con mediadores de la inflamación realizando un recambio de la matriz celular en las articulaciones, reduciendo la apoptosis de los condrocitos y ejerciendo un efecto condroprotector restableciendo la homeostasis e incluso promoviendo la propia producción de AH en su efecto farmacológico. En su efecto mecánico proporciona lubricación y viscosidad restaurando la absorción de cargas. La VS mostró una mejor eficacia a largo plazo comparado con corticoesteroides, posterior a 1 año de administración, retrasando la ATR alrededor de 2 años.^{8-13,18,19,21}

El uso de plasma rico en plaquetas (PRP) es controversial para OA, demostrando mejoría relativa de la sintomatología dependiendo de la manera en que se obtiene y el proceso al que se somete para la posterior colocación.¹⁶ Las recomendaciones actuales sobre usar PRP con leucocitos en tendones es mínima, se conoce que ha producido mayor inflamación y sintomatología exacerbada.

Las diferentes marcas de productos para viscosuplementación varían en su composición y peso molecular, se dividen en bajo (LW), intermedio (MW) y alto (HW), incluyendo los de enlaces cruzados (hylanos). La síntesis endógena de AH por los fibroblastos de los sinoviocitos es determinada por el ambiente extracelular, por lo que usar MW con enlaces cruzados representa resultados estadísticamente significativos respecto LW.^{19,21}

En el mercado hay una gran variedad de productos, para este estudio se utilizaron Orthovysc ®, Suprahyal ®, Synvisc ®, Plasma Rico en Plaquetas GPS II ®.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ El uso de viscosuplementación representa mejoría clínica en la osteoartrosis de rodilla, comparado con otros tratamientos, existe ventaja alguna entre las mismas opciones de viscosuplementación?

OBJETIVOS

Analizar si el uso de diferentes tipos viscosuplementación representa mejoría clínica en la osteoartrosis, comprobar si existe ventaja alguna entre las diferentes opciones de viscosuplementación.

1. .

HIPÓTESIS

Analizar la eficacia clínica de los diferentes tipos de viscosuplementación en pacientes con Osteoartrosis de rodilla.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo a la inclusión en el estudio, los pacientes fueron estudiados para completar los criterios, los pacientes elegibles fueron informados acerca del propósito del estudio. Se tomaron en cuenta las características demográficas y las historias clínicas de los participantes, se realizaron radiografías anteroposterior con apoyo, lateral con flexión de 30°, Merchant a 45° de ambas rodillas y eje mecánico bipodálico digitalizado.

Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado, con 4 grupos paralelos y 1 grupo control. Los pacientes se sometieron a artroscopia y limpieza articular realizadas por 1 solo cirujano ortopedista/artroscopista. El seguimiento por medio de la escala funcional WOMAC. Los principales resultados fueron orientados a la mejoría del dolor y la función.

El tratamiento postquirúrgico consistió en: el grupo de PRP (GPS II) se colocó inmediato de la artroscopia. Para los grupos de Suprahyal 5 dosis, Orthovisc 4 dosis y para el grupo de Synvisc 3 dosis, una vez a la semana, 21 días posterior a la artroscopia. Al grupo control sólo con AINES.

- Criterios de Selección
 - Criterios de inclusión

- Ambos sexos entre 45 y 86 años con diagnóstico de osteoartrosis de rodilla con grado radiográfico de Kellgren & Lawrence I-II, con un índice de masa corporal (IMC) menor de 35 kg/m².
 - Criterios de exclusión
- Pacientes con procesos infecciosos, uso de anticoagulantes, alergia a alguno de los componentes de los medicamentos, antecedente de trauma, artritis inflamatoria, artropatías asociada con microcristales, sinovitis inespecífica, deformidad angular mayor de 10 °, neoplasias.
 - Criterios de eliminación

Pacientes que se excluyeron: 25 por antecedente de trauma (5), artroplastia de rodilla (8), pérdida del seguimiento (8), uso de otros medicamentos no autorizados (4),

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado, con 4 grupos paralelos y 1 grupo control. Los pacientes se sometieron a artroscopia y limpieza articular realizadas por 1 solo cirujano ortopedista/artroscopista. El seguimiento por medio de la escala funcional WOMAC.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis ANOVA para muestras independientes y la T de Student, arrojaron diferencias estadísticamente significativas similares para el grupo de Suprahyal y Synvisc con $p < 0.001$. El desenlace final en análisis a 12 meses nos conlleva igualdad en la escala de WOMAC de Suprahyal y Synvisc comparando con los otros tres grupos de PRP, Orthovisc y el grupo control, que no fueron significativos y presentaron resultados similares. Es decir, en este estudio nos arroja igualdad en el uso de la terapia con AINES y rehabilitación que el uso de PRP u Orthovisc. Tabla 4.

Durante todo el estudio los pacientes no presentaron complicaciones quirúrgicas o debido a las infiltraciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue realizado de acuerdo con las Guías para la buena práctica médica en conformidad con la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el comité de ética local del Hospital Español de México, y todos los pacientes han dado su consentimiento para participar en el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A los pacientes que participaron en este estudio se les explicó el propósito y características del estudio, todos los pacientes han dado su consentimiento para participar en el estudio. Se les aclaró que su identidad y los datos obtenidos serían manejados en todo momento de manera confidencial.

RESULTADOS

Los pacientes fueron reclutados desde Marzo del 2013 a Octubre del 2014, obteniendo 75 pacientes y se excluyeron 25 del estudio por antecedente de trauma (5), artroplastia de rodilla (8), pérdida del seguimiento (8), uso de otros medicamentos no autorizados (4), finalmente con un total de 50 pacientes. El 52% eran de género masculino. El promedio de edad de 64.4 años y el IMC promedio fue de 27.8kg/m^2 .

El grupo de Suprahyal es el que presentó mayor mejoría en escala de WOMAC con un 59.63% y se relacionó con el menor IMC 26.6kg/m^2 . El grupo de Synvisc con resultados muy parecidos, presentó una mejoría de 56.79% con un IMC de 27.6 kg/m^2 . Los pacientes reclutados para la aplicación de Orthovysc presentaron una mejoría del 25.1% pero fue el grupo donde encontramos un mayor IMC de 28.9 kg/m^2 , sin embargo, su mejoría fue mayor que los pacientes del grupo control con las escalas WOMAC. Tabla 1

Los pacientes a los cuales aplicamos Orthovysc fueron los que mayor sintomatología inicial en WOMAC tuvieron previa al estudio y el grupo de Suprahyal el que menor sintomatología presentó en las escalas. Tabla 2

El grupo de PRP presentó una mejoría del 44.52%, aunque superior a Orthovysc y al grupo control, es un grupo disperso, por lo tanto es no concluyente. Tabla 2 y 3. El grupo control presentó una mejoría del 21.27% con tratamiento a base de AINE y limpieza articular.

El análisis ANOVA para muestras independientes y la T de Student, arrojaron diferencias estadísticamente significativas similares para el grupo de Suprahyal y Synvisc con $p < 0.001$. El desenlace final en análisis a 12 meses nos conlleva igualdad en la escala de WOMAC de Suprahyal y Synvisc comparando con los otros tres grupos de PRP, Orthovisc y el grupo control, que no fueron significativos y presentaron resultados similares. Es decir, en este estudio nos arroja igualdad en el uso de la terapia con AINES y rehabilitación que el uso de PRP u Orthovisc. Tabla 4.

Durante todo el estudio los pacientes no presentaron complicaciones quirúrgicas o debido a las infiltraciones.

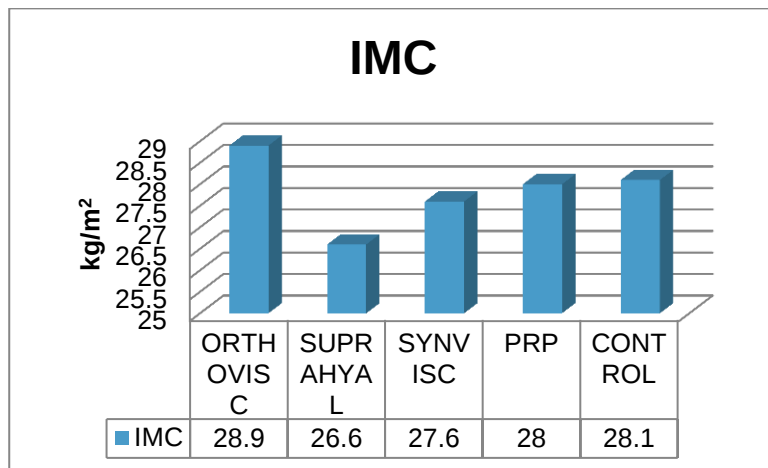


Tabla 1. El menor IMC es el grupo de Suprahyal hasta en 1 punto de diferencia con los otros viscosuplementadores y el grupo control.

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
WOMAC PRE	Inter-grupos	1680.080	4	420.020	2.031	.106
	Intra-grupos	9305.300	45	206.784		
	Total	10985.380	49			
WOMAC 3M	Inter-grupos	2813.920	4	703.480	3.468	.015
	Intra-grupos	9127.200	45	202.827		
	Total	11941.120	49			
6M	Inter-grupos	7564.320	4	1891.080	7.351	.000
	Intra-grupos	11576.800	45	257.262		
	Total	19141.120	49			
12M	Inter-grupos	12183.120	4	3045.780	6.081	.001
	Intra-grupos	22538.900	45	500.864		
	Total	34722.020	49			
18M	Inter-grupos	18287.080	4	4571.770	10.865	.000
	Intra-grupos	18935.000	45	420.778		
	Total	37222.080	49			
IMC	Inter-grupos	28.120	4	7.030	.705	.593
	Intra-grupos	448.600	45	9.969		
	Total	476.720	49			

Tabla 2. Se muestra el análisis de ANOVA respecto a cada grupo y su comparación entre sí según las escalas WOMAC.

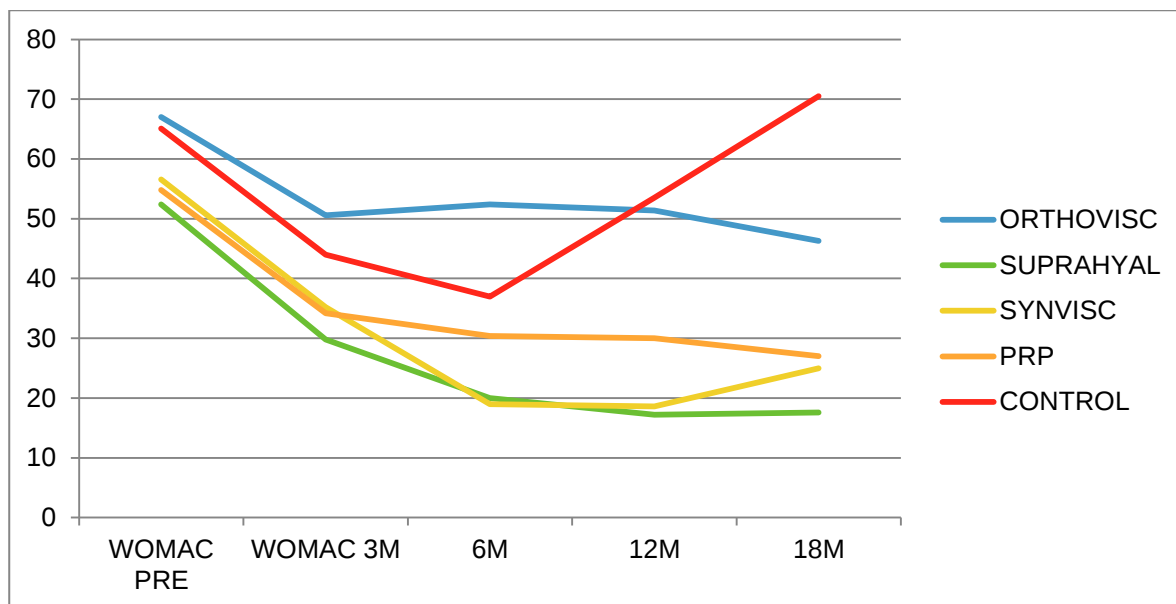


Tabla 3. Se muestra el comportamiento de los diferentes grupos de acuerdo a las escalas WOMAC, incluyendo las prequirúrgicas, a los 3,6,12 y 18 meses.

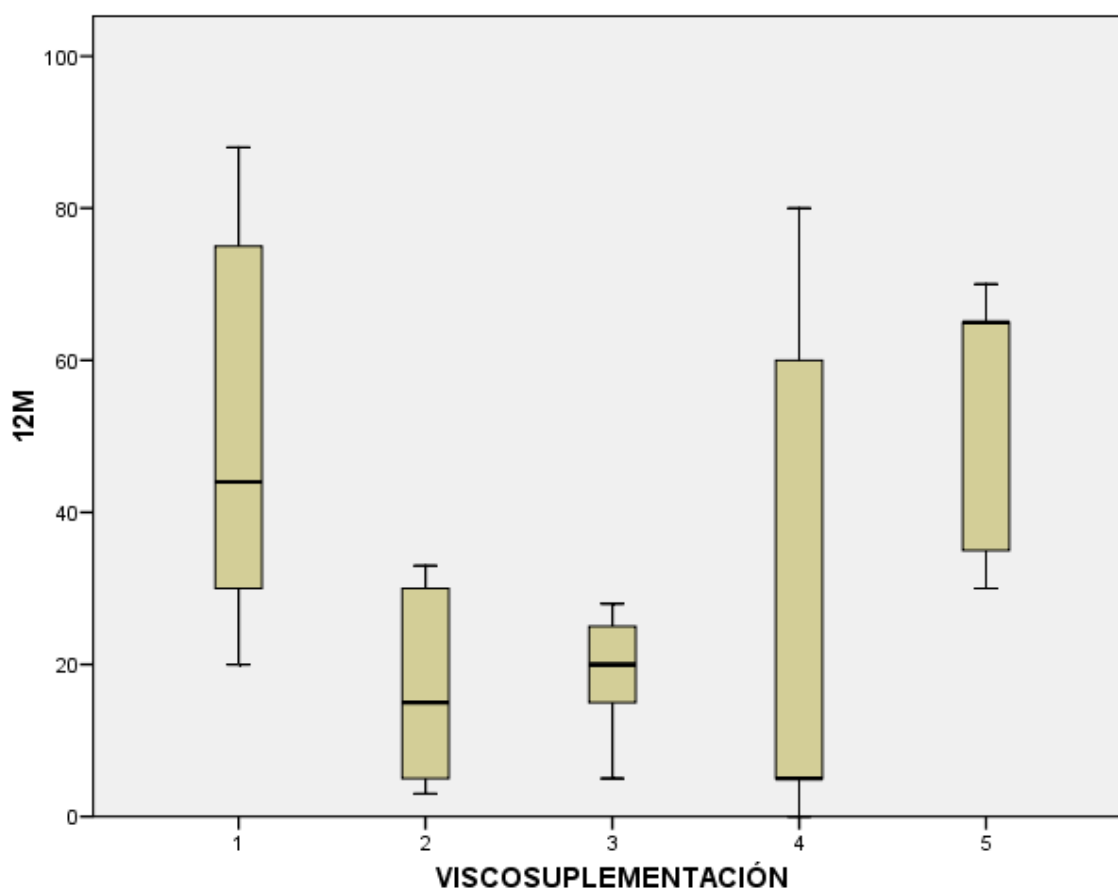


Tabla 4. Resultados a 12 meses de seguimiento de los pacientes con escala de WOMAC y el uso de los diferentes viscosuplementos y el grupo control.

DISCUSIÓN

Según las guías de la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de Osteoporosis y Osteoartritis la VS es la segunda línea de tratamiento en OA después del uso AINEs¹⁹. En nuestro estudio se hace ver que la VS es parte del algoritmo de tratamiento en pacientes con OA, y los pacientes demostraron mejores resultados que el grupo control que fue tratado solo con AINEs.

Trueba y colaboradores demostraron en su estudio que la VS representaba mayor eficacia a largo plazo 1 año después de la administración en pacientes con OA, incluso comparada con corticoesteroides¹³, en nuestro estudio se demostró la eficacia de la VS en pacientes con OA a 18 meses comparada con un grupo control.

Según Sadabad y colaboradores en su estudio se muestra una mejoría en la sintomatología según escalas WOMAC con respecto al ácido hialurónico y Filardo por otro lado no mostró mejoría funcional en su ensayo controlado aleatorizado.^{14, 16}

En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Sánchez M. et al se demostró que PRP presenta resultados superiores a corto plazo en comparación con HA¹⁵. En nuestro estudio PRP demostró una mejoría los primero 3 meses, aunque posteriormente el porcentaje de mejoría según las escalas WOMAC no se mantuvo, siempre fueron mejor que nuestro grupo control. Tomando en cuenta que la mejoría clínica va de la mano de la correcta elección del paciente.

En nuestro estudio, los pacientes con viscosuplementación de MW con enlaces cruzados Synvisc o Suprahyal después de una limpieza articular muestran mejoría de la sintomatología, movilidad y actividades de la vida diaria. Conocemos que con un peso molecular ≥ 3000 kDa y derivados de fermentación biológica son más eficaces para mitigar los síntomas. Sin embargo, los mejores candidatos para el tratamiento son los que presentan bajos grados radiográficos de OA, menor edad, menor IMC, más sintomatología previa y cierto nivel de actividad física. Incluso los pacientes que solamente recibieron analgésicos en el grupo control, mejoraron la puntuación en WOMAC con el tratamiento de limpieza articular.^{19,21}

La comparación clínica del tipo de viscosuplementación tiene que estar acompañada de una rehabilitación sistemática y con protocolos establecidos para hacer uniforme este rubro en futuras investigaciones.¹⁹

La importancia de este tratamiento se correlaciona con el retraso de ATR por lo menos de 2 años para la colocación de la prótesis, que representa un tiempo de ventana incluso la disminución de las comorbilidades perioperatorias y mejores resultados tras reeducar marcha y fuerza muscular pre y postquirúrgicas en las artroplastías.^{13,19,22}

Ayhan y colaboradores sugieren PRP para pacientes menores de 60 años y un IMC < 30 . En nuestro estudio los mejores resultados con PRP también se dan en pacientes con IMC menor a 30, así como menores de 60 años.²³

Campbell et al que demostraron que el PRP es un tratamiento viable para OA y en comparación con VS y con placebo presenta mejoría de la sintomatología durante un máximo de 12 meses, aunque presenta mayor riesgo de reacciones adversas locales después de múltiples inyecciones²⁴. En

nuestro análisis el PRP mostró de igual forma mejoría de la sintomatología, aunque presentó un comportamiento relativamente parecido a la VS.

Strand et al recomiendan en su meta-análisis que los productos aprobados en Estados Unidos para la VS son seguros y eficaces para los pacientes con OA durante un periodo de hasta 26 semanas.²⁵

Percope et al, por su parte menciona que el rol de la VS es difícil de interpretar debido a que los estudios son heterogéneos, y a que a pesar de la no recomendación de las Guías de la AAOS, los pacientes presentan beneficios durante la semana 5 a 13 y pocas reacciones adversas²⁶.

Hay pocos estudios que no se encuentran a favor de la VS, como las guías de la AAOS del 2013²⁶. Arrich y colaboradores tampoco recomiendan VS²⁷. Aunque solo incluyeron una porción de los resultados en el tiempo de las publicaciones.

Raveendhara y colaboradores sugirieron que la VS es una alternativa viable a los AINE en el tratamiento de OA especialmente en pacientes de mayor edad y con más co-morbilidades.

Parte de las debilidades de nuestro estudio fue que los pacientes no realizaron el mismo protocolo de rehabilitación, fueron atendidos por diferentes personas y clínicas de acuerdo a sus necesidades personales. Es necesario seguir el mismo protocolo para asegurarnos de la obtención de las mismas características de acuerdo con el tiempo establecido.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se concluyó que independientemente de la terapia de VS que se utilice, intervienen otros factores importantes, como el seguimiento de los pacientes, el proceso de rehabilitación y terapia física, IMC, etc. Por lo que se recomienda tener un seguimiento multidisciplinario e individualizado para obtener los mejores resultados. Consideramos que la VS es una herramienta más para el tratamiento de la OA.

BIBLIOGRAFÍA

¹. Khaldoon Bashaireh, Ziad Naser, Khaled Al Hawadya, Sorour Sorour, Rami Nabeel Al-Khateeb. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing Phase IV study. *Journal List Drug Des Devel Ther* 2015

² Alberto Migliore, Mauro Granata. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging*. 2008 Jun; 3(2): 365–369

3. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *journal.pone. eCollection* 2015.)
4. Altman RD, Akemark C, Beaulieu AD, Schnitzer T, Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(8):642–649.
5. Uthman Olalekan A, Van del Windt Danielle A, Jordan Joanne L, Dziedzic Krysia S, Healey Emma L, Peat George M et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis *BMJ* 2013; 347: f5555
6. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263
7. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(9):577–579.
8. Balazs EA, Delinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:3–9.
9. Askari A1, Gholami T2, NaghiZadeh MM3, Farjam M4, Kouhpayeh SA5, Shahabfard Z6. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. *Springerplus*. 2016 Apr 12;5:442. doi: 10.1186/s40064-016-2020-0. *eCollection* 2016.
10. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(9):577–579.
11. Yu CJ, Ko CJ, Hsieh CH, et al. Proteomic analysis of osteoarthritic chondrocyte reveals the hyaluronic acid-regulated proteins involved in chondroprotective effect under oxidative stress. *J Proteomics*. 2014;99:40–53
12. Karna E, Mityk W, Pałka JA, Jarzabek K, Wołczyński S. Hyaluronic acid counteracts interleukin-1-induced inhibition of collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Pharmacol Res*. 2006;54(4):275–281.
13. Trueba Davalillo CA, Trueba Vasavilbaso C, Navarrete Álvarez JM, Coronel Granado P, García Jiménez OA, Gimeno del Sol M, Gil Orbezo F. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. January 2015 Volume 7: Pages 9-18.
14. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med* 2015;43:1575-82.

- ¹⁵. Sánchez M1, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, Albil. J, Gárate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E.
A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012 Aug;28(8):1070-8. doi: 10.1016/j.arthro.2012.05.011.
- ¹⁶. Sadabad HN1, Behzadifar M2, Arasteh F3, Behzadifar M4, Dehghan HR5. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2016 Mar 25;8(3):2115-22. doi: 10.19082/2115. eCollection 2016.
- ¹⁷. Conrozier T, Eymard F, Afif N, Balblanc JC, Legré-Boyer V, Chevalier X; Happyvisc Study Group. Safety and efficacy of intra-articular injections of a combination of hyaluronic acid and mannitol (HAnOX-M) in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Results of a double-blind, controlled, multicenter, randomized trial. *Knee*. 2016 Jun 25. pii: S0968-0160(16)30060-6. doi: 10.1016/j.knee.2016.05.015. [Epub ahead of print].
- ¹⁸. Telikicherla M, Kamath SU. Accuracy of Needle Placement into the Intra-Articular Space of the Knee in Osteoarthritis Patients for Viscosupplementation. *J Clin Diagn Res*. 2016 Feb;10(2):RC15-7. doi: 10.7860/JCDR/2016/17127.7275. Epub 2016 Feb 1.
- ¹⁹. 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 Feb;45(4 Suppl):S28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
- ²⁰. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sports Med*. 2016 Jan;50(2):84-92. doi: 10.1136/bjsports-2015-095683.
- ²¹. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med*. 2015 Nov 17. pii: 0363546515609599.
- ²². Pasquale MK, Louder AM, Cheung RY, Reiners AT, Mardekian J, Sanchez RJ, Goli V. Healthcare Utilization and Costs of Knee or Hip Replacements versus Pain-Relief Injections. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Oct;8(7):384-94.
- ²³. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics*. 2014;5(3):351-361. doi:10.5312/wjo.v5.i3.351.

- ²⁴. Campbell, Kirk A, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR Jr, Cole BJ. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015 Nov;31(11):2213-21. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.041. Epub 2015 May 29.
- ²⁵. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. 7 May 2015 *Journal of Pain Research*. Volume 8 Pages 217-228
- ²⁶. Percoppe de Andrade MA, Campos TV, Abreu-E-Silva GM Supplementary methods in the nonsurgical treatment of osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2015 Apr;31(4):785-92. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.021. Epub 2015 Jan 27.
- ²⁶. Brown GA, AAOS clinical practice guideline: treatment of Osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd ed *J AM Acad Orthop Surg* 2013;21:577-9 Epub 2013/09/03. Eng).
- ²⁷. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2005;172:1039–43 [PubMed PMID: 15824412. PubMed Central PMCID: PMC556045. Epub 2005/04/13. Eng].
- ²⁸. Raveendhara R. Bannuru, MD, FAGEa,b,n , Elizaveta E. Vaysbrot, MD, MSa,b , Matthew C. Sullivan, BAa,b , Timothy E. McAlindon, MD, MPH a,b *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.