

VISCOSUPLEMENTACIÓN: REVISIÓN DE LOS DIFERENTES HIALURONATOS EN ESPAÑA

Polache Vengud, J.*, *Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia;*
Selva Otaolaurruchi, J.*, *Doctor en Farmacia, Jefe de Sección, Servicio de Farmacia;* **Cortés Botella, J.****,
Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia;
García Salom, P.*, *Doctor en Farmacia, Farmacéutico Adjunto, Servicio de Farmacia;*
García Monsalve, A.*, *Residente II, Servicio de Farmacia.*

*Hospital General Universitario de Alicante. **Hospital del Perpetuo Socorro. Alicante.

Palabras clave:

Ácido hialurónico. Hylano. Hialuronato. Inyección intraarticular. Osteoartritis. Rodilla. Viscoelástico. Viscosuplementación.

Resumen:

En el presente trabajo procedemos a revisar y comparar las propiedades de seis viscoelásticos compuestos por ácido hialurónico o derivados comercializados en España como productos sanitarios (implantes clínicos, clase III) y de cada vez mayor aplicación en patología degenerativa por osteoartritis, principalmente de rodilla.

Concluimos con la posible recomendación de abordar estos productos desde el punto de vista farmacológico aunque estén registrados como producto sanitario. Asimismo son necesarios mayor número de trabajos y estudios más específicos que en un primer lugar comparen entre sí los distintos productos comercializados y que en un segundo lugar refuercen sus ventajas e inconvenientes en la práctica clínica diaria.

VISCOSUPPLEMENTATION: REVIEW OF HYALURONIC ACIDS IN SPAIN

Key words:

Hyaluronic acid. Hylan. Hyaluronate. Intraarticular injection. Osteoarthritis. Knee. Viscoelastic. Viscosupplementation.

Summary:

The aim of the present study was to review and compare the properties of six viscoelastic products composed of hyaluronic acid or its derivatives, which are commercially produced in Spain as health products (class III clinical implants) and which are being increasingly used in degenerative processes due to osteoarthritis, mainly of the knee. We conclude with the possible recommendation that these products should be approached from a pharmacological point of view, although they are registered as a health product. Likewise, further and more specific studies should be carried out. These studies should firstly compare the various commercially available products and secondly should confirm their advantages and disadvantages in daily clinical practice.

Farm Hosp 2000;24(6):371-376

INTRODUCCIÓN

En 1934, Meyer y Palmer aislaron del humor vítreo bovino un polisacárido que denominaron ácido hialurónico. Se trata de un polímero lineal de alta viscosidad formado por unidades alternas de ácido glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidas por enlaces glucosídicos β -1,3 y β -1,4 (1).

El ácido hialurónico está ampliamente distribuido en la matriz extracelular del tejido conectivo, en el líquido sinovial, en el humor vítreo y acuoso del ojo y en otros tejidos (2). Es responsable de la viscoelasticidad del líquido sinovial en lo que influye tanto su peso molecular como su concentración.

En 1986, Balazs et al (3) propusieron el nombre de «hyaluronan» (**hialuronato**) para referirse tanto al áci-

Correspondencia: Juan Selva Otaolaurruchi. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante. Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. E-mail: selva_jua@gva.es

Fecha de recepción: 5-6-00

Farm Hosp 2000;24(6):371-376

Tabla 1. Características de las distintas presentaciones comerciales de hialuronato

	Adant®	Hyalgan®	Orthovisc®	Ostenil®	Suplasyn®	Synvisc®
Clasificación	Producto sanitario.	Producto sanitario.	Producto sanitario.	Producto sanitario.	Producto sanitario.	Producto sanitario.
Obtención	Biología (Strep. zooepidemicus).	Biología (Strep. zooepidemicus).	Biología (Strep. zooepidemicus).	Biología (Strep. zooepidemicus).	Biología (Strep. zooepidemicus).	Biología (Strep. zooepidemicus).
Composición	Hialuronato sódico 1%. 25 mg/2,5 ml.	Hialuronato sódico 1%. 20 mg/2 ml.	Hialuronato sódico 1,5%. 30 mg/2 ml.	Hialuronato sódico 1%. 20 mg/2 ml.	Hialuronato sódico 1%. 20 mg/2 ml.	Hilano G-F 20, 0,8%. 16 mg/2 ml.
Caducidad	Tres años.	Tres años.	Dos años.	Dos años.	Tres años.	Dos años.
Indicaciones	Artrosis de la rodilla. Periartritis del hombro. Artrosis trapecio-metacarpiana.	Artrosis de la rodilla. Periartritis del hombro.	Artrosis de la rodilla.	Dolor y limitación de la movilidad en cambios degenerativos y traumáticos de las articulaciones.	Reposición del líquido sinovial después de la artrocentesis.	Tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla.
Presentación	Env. una jeringa prec. Env. cinco jeringas prec.	Env. un vial. Env. una jeringa prec.	Env. una jeringa prec.	Env. una jeringa prec.	Env. uno, tres, cinco viales. Env. una, tres, cinco jeringas prec.	Env. tres jeringas prec.
Aguja (G*)	22-23 G.	22-23 G.	18-21 G.	19-21 G.	22-23 G.	18-22 G.
Posología	Una inyección semanal. Cinco semanas.	Una inyección semanal. Cinco semanas.	Una inyección semanal. Tres semanas.	Una inyección semanal. Tres-cinco semanas.	Una inyección semanal. Tres-cinco semanas.	Una inyección semanal. Tres semanas.
Conservación	Entre 1 y 30° C. Proteger de la luz.	Temperatura inferior a 25° C. Proteger de la luz.	Entre 2 y 8° C.	Temperatura inferior a 25° C.	Entre 15-30° C.	Entre 2-30° C.

*G: gauge (calibre o galga). 1G = 0,340 mm.

do hialurónico como a su sal (hialuronato sódico). A pH fisiológico los grupos carboxilos están completamente disociados y el término hialuronato hace referencia a la molécula independientemente de su estado de disociación (4). El uso clínico del ácido hialurónico es cada vez más amplio (2). Así, su aplicación a concentraciones del 1% como viscoelástico en cirugía oftálmica ha demostrado sobradamente su valor terapéutico, permitiendo la manipulación de los tejidos oculares, manteniendo la cámara anterior del ojo y protegiendo el endotelio corneal.

De igual modo, el ácido hialurónico ha mostrado beneficios en el trasplante de córnea, extendiéndose su uso a la cirugía de cataratas, trabeculectomía en el manejo del glaucoma, *reattachment* de retina o en cirugía del trauma ocular.

Adicionalmente y gracias a sus propiedades lubricantes y amortiguadoras ha ido aumentando el uso terapéutico del ácido hialurónico en la osteoartritis al disminuir las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial principalmente debido a tres factores (5):

- Disminución de la interacción entre las moléculas de hialuronato.
- Disminución del peso molecular medio de las moléculas de hialuronato.
- Disminución de la concentración de hialuronato en la articulación, a menudo causado por exceso de agua en el líquido sinovial como consecuencia de la sinovitis.

Esto da lugar a una pérdida de la capacidad lubricante y del efecto protector del hialuronato frente a las fuerzas mecánicas (6). Además, los receptores del dolor del tejido y la cápsula sinovial se sensibilizan porque desaparece el entorno viscoelástico protector que los rodea.

La viscosuplementación consiste en la administración de inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronato o sus derivados con el objetivo de restablecer las propiedades reológicas del líquido sinovial alterado en la articulación artrósica. Posiblemente estimule la síntesis endógena de más hialuronato, extendiendo el efecto terapéutico más allá de la permanencia del producto inyectado en la articulación (5, 7).

El hialuronato que se utiliza en terapéutica normalmente se extrae del cordón umbilical, cresta de gallo o cultivos bacterianos.

La primera vez que se utilizó la inyección intraarticular de hialuronato en terapéutica fue para artritis en caballos de carreras. La respuesta resultó satisfactoria y desde entonces es ampliamente utilizado en veterinaria (8).

La FDA ha aprobado el hialuronato sódico y el hilano G-F 20 en inyección intraarticular para el tratamiento del dolor de rodilla causado por osteoartritis (9).

En cuanto al hilano G-F 20, es una mezcla de hilanos (A y B) que son biopolímeros obtenidos a partir del ácido hialurónico por una serie de enlaces cruzados. Tiene mayor peso molecular que el hialuronato.

El objetivo de este trabajo es comparar los distintos productos comercializados en España que contienen

hialuronato y sus derivados a la vez que revisar su utilización en la práctica clínica diaria.

MÉTODO

En el presente trabajo hemos llevado a cabo la revisión de todos los preparados comercializados hasta la fecha que contienen hialuronato o sus derivados. En España existen un total de seis productos que vienen catalogados como implante clínico (producto sanitario, clase III). De estos seis, cinco están compuestos por hialuronato sódico y solamente uno contiene hilano G-F 20. Las marcas comerciales son: Adant[®]; Hyalgan[®]; Orthovisc[®]; Ostenil[®]; Suplasyn[®] y Synvisc[®].

A continuación pasamos a describirlos:

Adant[®] (Lab. Tedec-Meiji Farma, S. A.) (10)

Obtención: Por biotecnología. Se obtiene a partir de los cultivos de la bacteria *Streptococcus zooepidermicus*.

Composición: Hialuronato sódico al 1% (25 mg/2,5 ml).

Peso molecular: 900.000 daltons.

Indicaciones:

- Artrosis de la rodilla.
- Periartritis del hombro.
- Artrosis trapecio-metacarpiana grados I, II v III.

Posología: Una inyección a la semana durante cinco semanas.

Conservación: Mantener entre 1 y 30° C. Proteger de la luz.

Presentación:

- Envase con una jeringa precargada.
- Envase con cinco jeringas precargadas.

Aguja: 22-23 G (calibre recomendado).

Caducidad: Tres años.

Hyalgan[®] (Lab. Bioibérica) (10)

Obtención: A partir de cresta de gallo.

Composición: Hialuronato sódico al 1% (20 mg/2 ml).

Peso molecular: 500.000-750.000 daltons.

Indicaciones:

- Artrosis de rodilla.
- Periartritis del hombro.

Posología: Una inyección a la semana durante cinco semanas.

Conservación: Mantener a temperatura inferior a 25° C protegido de la luz. Evitar congelación.

Presentación:

- Envase con un vial.
- Envase con una jeringa precargada.

Aguja: 22-23 G (calibre recomendado).

Caducidad: Tres años.

Orthovisc[®] (Lab. Ferrer Internacional, S. A.) (10)

Obtención: A partir de cresta de gallo.

Composición: Hialuronato sódico al 1,5% (30 mg/2 ml).

Peso molecular: 1.500.000 daltons.

Indicaciones: Suplemento viscoelástico o para reemplazamiento del líquido sinovial en articulaciones humanas. Apropiado para el tratamiento de los síntomas de las disfunciones de las articulaciones sinoviales humanas como es la artrosis de rodilla.

Posología: Una inyección a la semana durante tres semanas; con repetición a los seis meses.

Conservación: Mantener entre 2 y 8° C. No congelar.

Presentación: Envase con una jeringa precargada.

Aguja: 18-21 G (calibre recomendado).

Caducidad: Dos años.

Ostenil[®] (Lab. Masterfarm) (10)

Obtención: Por biotecnología. Se obtiene a partir de los cultivos de la bacteria *Streptococcus zooepidermicus*.

Composición: Hialuronato sódico al 1% (20 mg/2 ml).

Peso molecular: 1.200.000 daltons.

Indicaciones: Dolor y limitación de la movilidad en cambios degenerativos y traumáticos de la articulación de la rodilla y otras articulaciones sinoviales.

Posología: Una inyección a la semana durante tres a cinco semanas.

Conservación: Mantener a una temperatura inferior a 25° C.

Presentación: Envase con una jeringa precargada.

Aguja: 19-21 G (calibre recomendado).

Caducidad: Dos años.

Suplasyn[®] (Lab. Rubió, S. A.) (10)

Obtención: Por fermentación a partir de *Streptococcus* sp.

Composición: Hialuronato sódico al 1% (20 mg/20 ml).

Peso molecular: 500.000-800.000 daltons.

Indicaciones: Reposición del líquido sinovial después de artrocentesis.

Posología: Una inyección a la semana durante tres a cinco semanas.

Conservación: Mantener entre 15 y 30° C. No congelar.

Presentación:

- Envases con uno, tres y cinco viales.
- Envases con una, tres y cinco jeringas precargadas.

Aguja: 22-23 G (calibre recomendado).

Caducidad: Tres años.

Synvisc® (Biomatrix, Inc.) (10)

Obtención: A partir del hialuronato obtenido de cresta de gallo se producen una serie de entrecruzamientos que dan lugar a los hilanos.

Composición: Hilano G-F 20 (mezcla de hilanos A y B).

Peso molecular: 6.000.000 daltons.

Indicaciones: Tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla.

Posología: Una inyección a la semana durante tres semanas.

Conservación: Mantener entre 2 y 30° C. No congelar.

Presentación: Envase con tres jeringas precargadas.

Aguja: 18-22 G (calibre recomendado).

Caducidad: Dos años.

A raíz de lo expuesto cabría destacar varias diferencias entre estos preparados:

Obtención

En algunos casos se extrae a partir de cresta de gallo y en otros por biotecnología, concretamente a partir de cultivos de especies de estreptococo.

Peso molecular

Éste oscila entre 500.000 D (daltons) y 6.000.000 de D.

Hay, pues, un gran margen de variedad. Más adelante analizaremos si estas diferencias realmente van a tener trascendencia en la aplicación clínica.

Concentración

En cuanto a la concentración del hialuronato sódico en los distintos preparados, vemos que en la mayoría de ellos es del 1%, siendo al 1,5% el Orthovisc® y al 0,8% el Synvisc® (hilano G-F 20).

Posología

Aunque en todos se realiza una inyección intraarticular por semana, en algunos casos el tratamiento recomendado es de un total de tres inyecciones y en otros casos de cinco.

Conservación

En el caso de Orthovisc® especifica que ésta se realice entre 2 y 8° C.

En el resto de productos este margen es mucho más amplio, indicando que no se deben sobrepasar los 25-30° C (según el producto). En cualquier caso hay que evitar la congelación del mismo.

Farm Hosp 2000;24(6):371-376

DISCUSIÓN

Vamos a considerar distintos apartados:

1. Producto sanitario o medicamento.
2. Diferencias más significativas entre los productos.
3. Utilidad terapéutica.

1. Producto sanitario o medicamento

Todos estos preparados están comercializados y registrados en España como productos sanitarios (implante clínico, clase III). Lo que cabría preguntarse es hasta qué punto esto es correcto (11). No en vano en el Reino Unido nos encontramos con la paradoja de que existen dos productos comercializados que contienen «hialuronato» o sus derivados y que cada uno de ellos viene catalogado de una forma distinta. Así, el Hyalgan® (hialuronato sódico) aparece como medicamento y en cambio Synvisc® (hilano G-F 20) es considerado producto sanitario. La razón para hacer esta diferenciación parece estar en que Hyalgan® actuaría a través de un mecanismo farmacológico, en tanto que Synvisc® lo haría principalmente a través de un mecanismo físico (12).

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, atendiendo a lo preceptuado en la Ley 25/90, de 20 de diciembre, del Medicamento, en su artículo 8, apartado 1, define (13):

Medicamento como «toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos».

En su apartado 12 define:

Producto sanitario como «cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, incluidos los accesorios y programas lógicos que intervengan en su buen funcionamiento, destinados por el fabricante a ser utilizados en seres humanos, solo o en combinación con otros, con fines de:

- Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad o lesión.
- Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- Regulación de una concepción.

Cuya acción principal no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por el metabolismo, pero a cuya función puedan concurrir tales medios».

Sin embargo, nos encontramos que no está totalmente claro el mecanismo de acción de estos productos (12).

Parece ser que el hialuronato puede ejercer determinadas acciones farmacológicas (8) tras su administración intraarticular. Ya comentamos que además podría estimular su síntesis endógena (14), de ahí la prolongación en la duración de la acción (se administran una vez por semana). Esto es importante porque en estudios en animales se ha visto que la vida media del hialuronato sódico inyectado intraarticularmente es bastante corta, inferior a las 24 horas, porque es degradado por enzimas, radicales libres y desgaste mecánico (6). Los productos de hidrólisis se eliminan a través de los vasos linfáticos y son metabolizados por el hígado (9). Puede, por tanto, comportarse a nivel farmacocinético y farmacodinámico como un medicamento.

Tanto estudios *in vivo* en animales como estudios preliminares en humanos han mostrado que el ácido hialurónico puede ejercer algún efecto en el proceso de la inflamación, además de tener propiedades protectoras del cartílago y reducir el dolor por acción directa sobre los receptores celulares (8). La **figura 1** muestra algunas de las funciones del ácido hialurónico (14).

En cambio existen argumentos que afirman que en todo caso la acción principal del ácido hialurónico es la acción mecánica (15), por lo que debe considerarse implante y no medicamento.

Por otro lado, según Aviad y Hought, el efecto beneficioso obtenido de estas inyecciones intraarticulares parecen deberse más a las propiedades farmacológicas del ácido hialurónico que a sus propiedades físicas (16). Destacan la necesidad de nuevos estudios que revelen el mecanismo a través del cual estos productos actúan. Éste es clave para poder abordarlos como producto sanitario o medicamento.

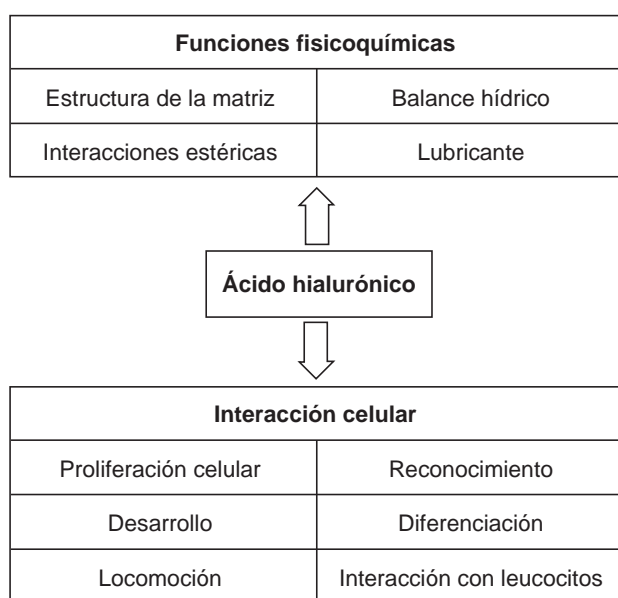


Figura 1.—Funciones fisicoquímicas y celulares del hialuronato.

2. Diferencias más significativas entre los productos

Existe una diferencia en el **peso molecular (PM)**, principalmente en uno de ellos (Synvisc®) respecto del resto. Éste tiene un PM considerablemente superior al de los otros productos. De hecho está compuesto de hilano G-F 20 y los demás de hialuronato sódico.

Ahora cabría preguntarse en qué medida el PM podría ser determinante de la efectividad del producto.

Así en un principio podría parecer que la efectividad del producto sería mayor al aumentar el PM del hialuronato, por lo que el más efectivo sería el hilano debido a su mayor PM (17). Además encontramos otros estudios en los que las preparaciones con mayor PM mostraron mayor efectividad y duración de acción (18).

Parece que el hilano G-F 20 tiene una semivida más prolongada (9), aunque también aparecen otros estudios en animales que muestran parámetros farmacocinéticos similares para hialuronato sódico e hilano G-F 20 (19).

Por otro lado, Aviad y Hought (16), en una revisión que efectúan acerca de la importancia del PM, concluyen que los datos que existen a favor de su relevancia no son sólidos y están basados en la asunción de que las propiedades físicas y reológicas del ácido hialurónico son claves en su efectividad terapéutica, afirmación que también cuestionan. Estos autores defienden que el efecto terapéutico se debe en mayor medida a sus propiedades farmacológicas, por lo que el PM no sería un factor determinante de la efectividad del producto.

Por tanto son necesarios ensayos clínicos más específicos que clarifiquen la importancia en la clínica de las diferencias en los PM del hialuronato y sus derivados.

Obtención

Se realiza a través de dos procesos:

- Biotecnología: a partir de cultivos bacterianos de especies de estreptococo.
- A partir de cresta de gallo.

Aunque se obtienen a través de diferentes procedimientos, carecemos de datos que sostengan que esta diferencia vaya a tener trascendencia en cuanto al perfil de seguridad de los mismos.

3. Utilidad terapéutica

En cuanto a la efectividad terapéutica y utilización en la práctica clínica, son necesarios estudios controlados y a **largo plazo** que avalen la utilización del hialuronato o sus derivados, ya que los estudios de que disponemos no son concluyentes (9).

Sin embargo, algunas publicaciones apoyan la efectividad de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis, siendo la artrosis de rodilla (6) la patología donde más experiencia existe.

En cuanto a los efectos adversos, aunque poseen buen perfil de seguridad y tolerancia, puede aparecer dolor, hinchazón y derrame en la zona de inyección. También se han descrito algunos casos de artritis pseudogotosa por deposición de cristales de pirofosfato cálcico (6).

Ahora bien, los tratamientos convencionales (AINE orales o inyección local de corticoides) (12) han demostrado su eficacia con menor coste económico, por lo que hay autores que relegan la utilización de hialuronatos a casos en los que están contraindicadas las opciones anteriores o cuando los pacientes no son candidatos a cirugía (8, 12).

No obstante, la viscosuplementación puede ser una opción esperanzadora (hay pacientes en los que ha resultado eficaz y, además, segura), pero necesitamos ensayos clínicos que demuestren que esta opción es coste-efectiva (17) y además respondan eficazmente a las preguntas todavía no clarificadas (16) en cuanto a la viscosuplementación.

Por último, reseñar que en nuestro hospital fueron evaluados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica los diferentes productos comerciales compuestos por ácido hialurónico o sus derivados ante la demanda creciente que se estaba produciendo en referencia a este tipo de tratamientos. Las conclusiones de esta evaluación, basándose en la información disponible actualmente, fueron la elección de Adant[®] frente a los demás productos dado que en él confluyen algunos aspectos que pueden hacerlo más ventajoso: amplitud de indicaciones (rodilla, hombro y trapecio-metacarpiano), no conservación obligatoria en condiciones de refrigeración y caducidad de tres años, y con un PM intermedio al de otros productos (no obstante, son necesarios estudios más clarificadores).

Por otro lado, los costes por tratamiento son un factor añadido a valorar en los hialuronatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Merck Index, 12.^a ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 1996.
2. Hyaluronic acid. *Drugs* 1994;47:536-66.
3. Balazs E, Laurent T, Jeanloz R. Nomenclature of the hyaluronic acid. *Biochem J* 1986;235:903.
4. Poquet JE, Rovira M, Darder MJ. Utilización del hialuronato en el tratamiento de la osteoartritis. *Farm Clin* 1997;14:181-7.
5. Balazs E, Delinger J. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20(Supl 39):3-9.
6. Abad F. Eficacia del ácido hialurónico en la artritis de rodilla. *Farmacoterapia* 1999;XVI:164-5.
7. Drugdex[®] System. Drugdex Drug Evaluations (Hyaluronate). Micromedex[®] Healthcare Series, vol 104. Expires 6/2000.
8. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:637-40.
9. Anónimo. Hialuronato en inyección para la osteoartritis de rodilla. *Med Letter* 1998;20:83-4.
10. Información cedida por los laboratorios.
11. Poquet JE. ¿Implantes clínicos o medicamentos? That's the question. Editorial. *Farm Clín* 1997; 14:157.
12. Hyaluronan or Hylans for Knee osteoarthritis? *Drug Ther Bull* 1999;37:71-2.
13. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, (BOE 22 de diciembre 1990, título II, artículo 8).
14. Abatangelo G, O'Reagan M. Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:9-16.
15. Coronel P. Cartas al director. *Farm Clín* 1997; 14:401.
16. Aviad AD, Hought JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodiumhyaluronate): How significant is it? *J Rheumatol* 1994;21:297-300.
17. Marshall KW. Viscosupplementation for osteoarthritis: current status, unresolved issues, and future directions. Editorial. *J Rheumatol* 1998;25:2056-7.
18. Isdale AH, Hordon LD, Bird HA, Wright V. Intra-articular Hyaluronate (Healon[®]): a dose ranging study in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Drug Dev* 1991;2:93-9.
19. Anónimo. Hyaluronic acid and derivatives. Drug and facts comparisons 1999:3812-3.